

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA
CON RADIOTERAPIA EXTERNA:
FACTORES PRONÓSTICO**

Tesis presentada por Gemma Sancho Pardo para optar al grado de Doctor en
Medicina y Cirugía

Director: Dr. Jordi Craven-Bartle Lamote de Grignon

Tutor: Prof. Ignasi Carrió Gasset

Barcelona, Marzo de 2005

A mi madre,
a quien se lo debo todo

A mi padre,
que me enseñó el valor del trabajo

AGRADECIMIENTOS

Me he puesto a escribir la lista de personas a las que deseo citar en el apartado de agradecimientos y no he podido evitar pensar que son los acontecimientos los que nos llevan a tomar decisiones que nunca nos habíamos planteado o bien habían pasado por nuestro pensamiento sin arraigar, que siempre hay alguien para darte el impulso inicial y algunas personas que apoyan tu decisión.

Quiero expresar mi gratitud al Dr. Jordi Craven-Bartle, director de este proyecto de tesis, por haber insistido de forma reiterada en su realización, considerándome capaz de emprender y finalizar tan largo camino.

Al Dr. Ignasi Carrió por su colaboración como codirector.

Al Dr. Ignasi Gich, del Servicio de Epidemiología, con quien he realizado todos los estudios estadísticos de este trabajo. Por animarme a ir más allá de una comunicación a un congreso y enseñarme el valor de los estudios retrospectivos si están bien hechos.

A mis compañeros Departamento de Oncología y especialmente del Servicio de Oncología Radioterápica:

Al Dr. Gerard Gómez de Segura, con quien inicié mis primeros pasos en el tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia, ahora hace 10 años. Personalmente me ha ayudado en la revisión de las historias clínicas y muchos de los pacientes incluidos en este trabajo fueron tratados por él. Gracias maestro.

A la Dra. Núria Farré, por su apoyo como profesional y como amiga, por animarme en los momentos difíciles y compartir momentos de risas; ella sabe muy bien lo que me ha costado llegar aquí. Espero serle de tanta ayuda cuando se decida a realizar su tesis doctoral como ella ha sido para mi.

A la Dra. Josefina Fuentes por sus consejos prácticos en el momento adecuado.

Al Dr. Josep Isern por salvarme en varias ocasiones de las garras de la informática.

Al Dr. J M de Vega por su espíritu crítico.

Al Dr. Josep Balart por transmitirme la curiosidad del científico y enseñarme a no conformarme con los primeros resultados.

A las Dras. Inmaculada Díaz, Virginia García y Marta Bonet, actualmente médicos adjunto en diferentes Servicios de Oncología Radioterápica, que durante su época de residentes colaboraron en la revisión de historias clínicas.

A la Sra. Anna Maria Pallicera, que de forma desinteresada se ha peleado con el ordenador para darle forma al manuscrito final. Por el cariño que siempre me ha demostrado conjuntamente con la Sra. Asun Rovira, convirtiendo el quirófano de nuestro Servicio en un refugio en momentos de tempestad (ellas ya lo saben).

A la Sra. Pilar Basses y Sra. Irene Castillo por todas las llamadas telefónicas que realizaron para actualizar al máximo la base de datos.

A mis compañeros del Servicio de Radiofísica:

A las Dras. Montserrat Ribas y Teresa Eudaldo, siempre dispuestas a colaborar conmigo.

A la Dra. Núria Jornet, compañera de fatigas en el lado de la radiofísica, quien me ha ayudado con la elaboración de las figuras.

Mi más profundo agradecimiento al Dr. Pablo Carrasco que creó la base de datos y he comentado algunas dudas estadísticas.

Al Sr. Diego Jurado que contribuyó a superar el “efecto 2000” en la base de datos.

A todos los miembros de enfermería , técnicos en radioterapia y auxiliares:

Sras. Esther Pérez, Mariví Miquele, Dolors Oller, Juana Alfaro, Glòria de la Chica, Eulàlia Rial, María Torras, María Carbí, Esther Arroyo, y Srtas. Sonia Bermejo, Silvia Barrullas, Sandra Garcia, Vanessa García ,Sres. Pedro Fernandez, Miguel Soria, Jesús Leal, Francesc Navarro, Xavier Doménech, Guillermo Gómez de Segura, Luis Sanmartín, que me han hecho más fácil compaginar mi actividad asistencial con la elaboración de este trabajo. A las Sras. María Guerrero y Manuela Crespo por ayudarme a combatir el sueño con el café recién hecho.

A los *administrativos* Marisa Gil y Carlos Serra por su colaboración incondicional.

Al Sr Lluís Martínez y a todo el equipo del Archivo de Historias Clínicas del Hospital de Sant Pau, por facilitarme las historias clínicas puntualmente, en algunos casos repetidas veces.

A la Fundación Puigvert:

Al Dr. Humberto Villavicencio por la confianza que ha depositado en mi, animándome a realizar la tesis doctoral y facilitándome el acceso a las historias clínicas de aquellos pacientes que dejaron de acudir a los controles en nuestro servicio y que seguían realizando controles en la Fundación Puigvert.

Al Servicio de Urología y especialmente a los facultativos de la Sección de Urooncología por hacerme un sitio en la sesión uroncológica de cada viernes y con los que espero contribuir a ser uno de los centros de referencia en las diferentes modalidades del tratamiento del cáncer de próstata.

Al Sres. Jordi Beneit y Ricard Pellejeros por facilitarme las fotocopias de todos aquellos artículos que necesitaba.

A todo el personal del Archivo de Documentación Médica que me han preparado las historias clínicas con la máxima puntualidad.

A mi familia:

A todos los que me han ayudado a robar tiempo al tiempo.

A mi hermano Máximo que como filólogo ha revisado meticulosamente el texto.

A la Dra. Núria Pardo, oncóloga pediatra, que despertó en mi la motivación por la medicina y por la oncología; porque cuando tenía 8 años yo ya decidí que quería curar el cáncer como mi tía.

A esas tres personas que más me han acompañado en tan larga travesía y que sin su comprensión, su apoyo y su alegría sin duda hubiera perecido:

A Josep Nomdedéu, mi esposo, por interrumpir temporalmente parte de sus proyectos personales de investigación para que yo pudiera realizar la tesis sin que se distorsionara nuestro equilibrio familiar.

A mi hijo Josep, que está orgulloso de que su madre haga la tesis, aunque pase tantas horas “enganchada al ordenador” sin jugar con él.

A mi hija Gemma por sentarse muchos ratitos a trabajar conmigo para darle una nota de color a tanta seriedad.

Y finalmente mi agradecimiento y máximo respeto a todos los pacientes que se ponen en nuestras manos y que nos agradecen cada día haber hecho por ellos lo máximo que podemos.

ABREVIATURAS

AP-PA: ánteroposterior-pósterioanterior
CPH: cáncer de próstata hereditario
DES: dietilestilbestrol
DPSA-ZT: densidad de PSA de la zona transicional
DT: desviación típica
EORTC: *European Organization for Research on Treatment for Cancer*
FCCC: *Fox Chase Cancer Center*
FDG: fluorodesoxiglucosa
G+: ganglios positivos
HBP: hipertrofia benigna de próstata
HI-FU: *high-intensity focused ultrasound* (ultrasonidos de alta frecuencia focalizados)
HSCSP: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
IC: intervalo de confianza
IGF-I: *Insuline like growth factor I* (factor de crecimiento tipo insulina I)
IMRT: *Intensity Modulated Radiation Therapy* (Radioterapia con modulación de la intensidad del haz)
LH-RH: *luteinizing hormone-releasing hormone* (hormona liberadora de la hormona luteinizante)
MDACC: *M. D. Anderson Cancer Center*
MSKCC: *Memorial Sloan Kettering Cancer*
N+: afectación ganglionar
OR: *Odds Ratio*
PET: *positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones)
PIA: *proliferative inflammatory atrophy* (atrofia inflamatoria proliferativa)
PIN: *prostatic intraepithelial neoplasia* (neoplasia prostática intraepitelial)
PR: prostatectomía radical
PSA: prostate specific antigen (antígeno prostático específico)
PSAL: PSA libre
PSAT: PSA total
RT: radioterapia
RTC-3D: radioterapia conformada tridimensional
RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*
RTU: resección transuretral
SG: supervivencia global
SVCE: supervivencia causa específica
SVLEC: supervivencia libre de enfermedad clínica
SVLFB: supervivencia libre de fallo bioquímico
SVLP: supervivencia libre de progresión
TPSA nadir: tiempo en alcanzar el PSA nadir
TC: tomografía computerizada
TR: tacto rectal

ÍNDICE

ABREVIATURAS	V
AGRADECIMIENTOS.....	I
BIBLIOGRAFÍA	259
ÍNDICE.....	VII
PRÓLOGO	1
1 RESUMEN.....	3
2 INTRODUCCIÓN.....	5
2.1 Características generales de los tumores de próstata	5
2.2 Datos epidemiológicos.....	5
2.3 Etiología y factores de riesgo	6
2.3.1 Edad	6
2.3.2 Hormonas	6
2.3.3 Raza	7
2.3.4 Dieta	7
2.3.5 Tabaco.....	7
2.3.6 Hipertrofia benigna de próstata	8
2.3.7 Infecciones prostáticas.....	8
2.3.8 PIN (Prostatic intraepithelial neoplasia).....	8
2.3.9 Actividad sexual y vasectomía	10
2.3.10 Factores exposicionales.....	11
2.3.11 Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario (CPH).....	11
2.3.12 Quimioprevención.....	14
2.4 Anatomía	15
2.5 Histopatología	18
2.6 Clasificación clínica	20
2.7 Diagnóstico del cáncer de próstata.....	22
2.8 Estadiaje del cáncer de próstata.....	25
2.8.1 Tacto rectal.....	25
2.8.2 Contribución del diagnóstico por la imagen.....	26
2.8.3 Utilización de nomogramas	27
2.8.4 Clasificación de los pacientes según grupos de riesgo de recidiva	30
2.9 Opciones terapéuticas del cáncer de próstata localizado según “estado del arte”	31
2.9.1 Prostatectomía radical.....	31
2.9.2 Radioterapia externa	33
2.9.2.1 Esbozo histórico	33
2.9.2.2 Tratamiento del cáncer de próstata localizado con Radioterapia convencional	34
2.9.2.3 Radioterapia Conformada Tridimensional y escala de dosis.....	38
2.9.2.4 Valoración de la respuesta a la Radioterapia	44
2.9.2.5 Toxicidad de la Radioterapia	53
2.9.2.6 Segundas neoplasias.....	60
2.9.2.7 Prostatectomía versus radioterapia.....	60
2.9.2.8 Radioterapia después de prostatectomía radical	65
2.9.3 Braquiterapia	68
2.9.4 Hormonoterapia.....	75
2.9.4.1 Asociación de hormonoterapia a prostatectomía radical	76
2.9.4.2 Asociación de la hormonoterapia a la radioterapia radical	78
2.9.5 Crioterapia	95
2.9.6 Vigilancia	96
2.9.7 Otros Tratamientos.....	98

3	HIPÓTESIS DE TRABAJO	99
4	PACIENTES Y MÉTODOS	101
4.1	Consideraciones sobre la recogida de datos	101
4.2	Base de datos codificada: enfermedad, tratamiento, los resultados evolutivos	102
4.3	Análisis estadístico.....	111
4.4	Descripción del grupo estudiado	112
4.5	Clasificación de los pacientes.....	113
4.5.1	Clasificación de los pacientes según el motivo de elección de radioterapia externa ...	113
4.5.2	Edad	114
4.5.3	Clasificación de los pacientes según la extensión de la enfermedad.....	114
4.5.4	Distribución de los pacientes según grado Gleason combinado.....	115
4.5.5	Clasificación de los pacientes según el valor de PSA en el diagnóstico.....	116
4.5.6	Clasificación de los pacientes según factores pronóstico.....	117
4.6	Descripción del tratamiento realizado	118
4.6.1	Evolución de los tratamientos en el período que comprende el estudio.....	118
4.6.2	Tratamientos previos a la radioterapia	119
4.6.2.1	Tratamientos quirúrgicos	119
4.6.2.2	Hormonoterapia	120
4.6.3	Características del tratamiento con radioterapia externa	120
4.6.3.1	Planificación del tratamiento con radioterapia.....	120
4.6.3.2	Energía utilizada.....	121
4.6.3.3	Campos de tratamiento.....	122
4.6.3.4	Dosis de radioterapia y fraccionamiento	124
5	RESULTADOS	125
5.1	Variación de la edad media del grupo estudiado a lo largo del período	125
5.2	Dependencia entre las variables previas al tratamiento.....	126
5.3	Respuesta a la radioterapia	127
5.4	Fallo bioquímico y progresión de la enfermedad.....	136
5.5	Recidiva local.....	143
5.6	Recidiva ganglionar.....	150
5.7	Metástasis.....	150
5.8	Toxicidad	154
5.8.1	Toxicidad de la cirugía.....	154
5.8.2	Toxicidad de la hormonoterapia	155
5.8.3	Toxicidad de la radioterapia.....	155
5.8.3.1	Toxicidad aguda.....	156
5.8.3.2	Toxicidad crónica	165
5.8.3.3	Disfunción eréctil.....	176
5.8.3.4	Tratamiento de la toxicidad.....	178
5.9	Tratamiento de la recidiva.....	179
5.10	Segundas neoplasias	180
5.11	Estado en el último control (EUC)	181
5.12	Supervivencia global (SG).....	184
5.13	Supervivencia causa específica (SVCE).....	185
5.14	Supervivencia libre de fallo bioquímico (SVLFB).....	191
5.15	Supervivencia libre de enfermedad clínica (SVLEC).....	193
5.16	Supervivencia libre de progresión (SVLP).....	194
5.17	Supervivencia libre de fallo bioquímico según estadio.....	195
5.18	Supervivencia libre de enfermedad clínica según estadio	196
5.19	Supervivencia libre de progresión según estadio	197
5.20	Supervivencia libre de fallo bioquímico según Gleason	198

5.21	Supervivencia libre de enfermedad clínica según Gleason.....	199
5.22	Supervivencia libre de progresión según Gleason.....	200
5.23	Supervivencia libre de fallo bioquímico según PSA.....	201
5.24	Supervivencia libre de enfermedad clínica según PSA.....	202
5.25	Supervivencia libre de progresión según PSA.....	203
5.26	Supervivencia libre de fallo bioquímico según Grupo de Riesgo.....	204
5.27	Supervivencia libre de enfermedad clínica según Grupo de Riesgo.....	205
5.28	Supervivencia libre de progresión según Grupo de Riesgo.....	206
5.29	Factores pronóstico de diseminación precoz	206
5.30	Estadios T ₃ -T ₄	209
5.31	Radioterapia de la recidiva post-prostatectomía	213
6	DISCUSIÓN.....	221
7	CONCLUSIONES.....	257

PRÓLOGO

En 1994, siendo residente de tercer año en el Servicio de Oncología Radioterápica del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* y durante los 6 meses de rotación con el Dr. Gómez de Segura, jefe de la sección de teleterapia y responsable de los tumores urológicos, inicié mi formación en el tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia.

En 1995, durante mi último año de residencia, participé activamente en la puesta en marcha en nuestro servicio de las técnicas de radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D). Por entonces, sólo disponíamos de un aparato de tomografía computerizada (TC) que el Servicio de Radiodiagnóstico nos cedía de las 15-16 horas, siempre y cuando hubieran finalizado todos los estudios TC solicitados desde urgencias. Por este motivo y teniendo en cuenta todas las dificultades que supone el inicio de un nuevo procedimiento, la realización de una planificación tridimensional suponía dedicar unas cuantas horas sólo para la obtención de las imágenes. Además de la dificultad técnica inicial, debíamos justificar continuamente nuestro empeño en su puesta en marcha y personalmente soportar alguna pregunta lanzada con ironía: “Y con este lío, ¿vais a curar más?” En aquel momento yo empezaba a saber que el tumor de próstata era un tumor dosis dependiente, que los centros con amplia experiencia en el tema sugerían en sus publicaciones la administración de dosis superiores a 70 Gy, que las técnicas de RTC-3D se estaban imponiendo, pues permitían planificar campos de tratamiento más precisos y aumentar la dosis, preservando al máximo los tejidos sanos.

En 1996, ya siendo médico adjunto, ante el aumento de pacientes con cáncer de próstata que nos eran remitidos a nuestro servicio, comencé por encargo del Dr. Craven-Bartle, jefe del Servicio y con la inestimable ayuda del Dr. Gómez de Segura, mi dedicación preferente al cáncer de próstata, insistiendo en la protocolización de los tratamientos con RTC-3D y participando en las sesiones urológicas semanales en la Fundación Puigvert. Durante estos años, el papel de la radioterapia como tratamiento radical del cáncer de próstata localizado ha ido aumentando gracias a los resultados publicados por centros con gran experiencia en el tema. No obstante, ello no ha sido óbice para que muchos viernes en la sesión conjunta con los urólogos se nos haya lanzado otra pregunta: ¿qué pasa con nuestros pacientes? ¿también los curáis?

En el año 1997, presentamos como comunicación oral en el IX Congreso de la Asociación Española de Radioterapia y Oncología (AERO) que tuvo lugar en Valladolid, los resultados de supervivencia de los 340 pacientes tratados entre los años 1979-1996. Posteriormente en el año 1999, también en el seno del congreso de la AERO presentamos la repercusión que tenía el control local en la evolución de estos pacientes.

En el año 2002, finalizamos la revisión y actualización de las historias clínicas de los 981 pacientes incluidos en el presente trabajo y durante el año 2003 procedimos a realizar el estudio estadístico de los datos con el fin de elaborar una comunicación oral en el siguiente congreso nacional de nuestra especialidad que tenía lugar el mismo año. Coincidiendo con la preparación de dicha comunicación, algunas personas me sugirieron que la experiencia acumulada podría ser merecedora de un proyecto de tesis. Al principio pensé que un estudio retrospectivo carecía de interés, sobre todo si se comparaba con el gran número de publicaciones que aparecen semanalmente sobre este tema y que para un proyecto de tesis doctoral era preferible un estudio prospectivo, probablemente con una parte experimental que aportara algún resultado original. Una segunda reflexión a lo largo de los meses siguientes me llevó a considerar que:

1. Durante muchos años nos hemos preocupado de tratar a los pacientes con cáncer de próstata lo mejor posible, conforme a los recursos disponibles, adaptándonos en la medida que podíamos a los nuevos avances tecnológicos y considerando con reservas las aportaciones de los centros con gran experiencia en el tema a través de las publicaciones en revistas prestigiosas.
2. Alguien debía revisar nuestra experiencia teniendo en cuenta el esfuerzo realizado por el todo personal que había participado en el tratamiento de casi 1000 pacientes con cáncer de próstata.
3. Los médicos que dedicamos la mayor parte de nuestra jornada a la asistencia durante años tenemos percepciones derivadas de la experiencia acumulada, influidos por los últimos resultados publicados en la literatura médica, pero únicamente el análisis estadístico estricto de los datos nos permite transformar una intuición en una evidencia científica.

Una vez finalizado este proyecto de tesis doctoral he mirado hacia atrás y realmente el camino ha sido largo y difícil, pero creo que ahora estamos en disposición de contestar no sólo si curamos el cáncer de próstata con radioterapia sino algo más importante: cómo podemos curar más y mejor.

1 RESUMEN

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en el varón y la tercera causa de muerte por cáncer en España. La historia natural de este tumor es incierta y la prostatectomía radical sigue siendo el tratamiento de elección en los estadios localizados. La aparición de la radioterapia conformada tridimensional, la evidencia del beneficio de la hormonoterapia asociada y la normalización de los criterios de respuesta han contribuido a considerar la radioterapia como un tratamiento curativo alternativo a la prostatectomía y el tratamiento de elección en los tumores localmente avanzados. El mejor conocimiento de los factores pronóstico permite individualizar y optimizar los tratamientos con radioterapia.

Del grupo estudiado:

Se han revisado 981 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa con intención radical en el *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* en el período comprendido entre 1979-1999. Sólo en un 16% de los casos se consideró la radioterapia como tratamiento de primera elección. Edad media: 68.5 años. Estadio: 24% T1; 45% T2, 29% T3, 1% T4 y 1% N+. En 12% se desconoce el Gleason; 13% Gleason ≤ 4 , 60% ≤ 7 y 15% > 7 . Un 17% de pacientes sin PSA inicial; 4% < 4 ng/ml, 32% 4-10ng/ml; 24% >10 -20 ng/ml y 23% > 20 ng/ml. Grupo de riesgo: 20% bajo, 28% intermedio, 27% alto y 25% no clasificables.

De los tratamientos realizados:

Un 58% realizó hormonoterapia asociada y un 3% había realizado previamente prostatectomía radical. 30% de los pacientes se trataron con cobaltoterapia y 70% con fotones de 18 MV. En 907 pacientes se realizó irradiación pélvica electiva. Dosis media administrada en próstata: 70 Gy. En 673 pacientes se ha podido valorar el control bioquímico de acuerdo con la definición propuesta por la ASTRO. Para la valoración de la toxicidad se han utilizado las escalas de la RTOG.

Resultados:

***Respuesta a la radioterapia:** un 18% no respondieron a la radioterapia. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio del **PSA nadir** del grupo de pacientes que presentaron fallo bioquímico y el del grupo de pacientes libres de fallo bioquímico (1.12 vs 0.65ng/ml); si sólo tratados con radioterapia (1.57 vs 1.12 ng/ml; $p < 0.001$) si hormonoterapia asociada (0.94 vs 0.32 ng/ml; $p < 0.001$). Un PSA nadir ≥ 1 ng/ml se asocia con mayor probabilidad de presentar fallo bioquímico ($p=0.013$), mayor riesgo de progresión de la enfermedad (OR: 2.57; $p=0.001$) y un aumento del riesgo de morir por cáncer de próstata ($p =0.001$) Los pacientes que alcanzan un PSA nadir más rápidamente durante el primer año después de la radioterapia, presentaron mayor riesgo de progresión

bioquímica y/o clínica que los pacientes en los que el PSA descendió lentamente (41% vs 24%;p =0.001).

***Fallo bioquímico:** 27%; Factores pronóstico: edad (p=0.010), estadio (p=0.001), Gleason (p=0.003), dosis (p< 0.001) y PSA nadir < 1 ng/ml (p=0.033). Un 39% de los pacientes con fallo bioquímico presentaron progresión clínica vs un 8% de los pacientes libres de fallo bioquímico (p<0.001)

***Recidiva local:** 10.4%; factores pronóstico: estadio (p=0.005) y dosis (p= 0.05).

***Metástasis:** 11%; factores pronóstico: edad (p=0.046), Gleason (p=0.006), estadio (p<0.001), dosis (p=0.009), PSA nadir < 1ng/ml (p<0.001)), fallo bioquímico (p<0.001), recidiva local (0.009).

***Toxicidad aguda** grado ≥ 2 :66%: La utilización de cobaltoterapia (p=0.014) y la irradiación pélvica (p=0.019) se asocia significativamente con un aumento de la toxicidad aguda.

***Toxicidad crónica** grado ≥ 2 : 22.8%. Factores pronóstico: haber presentado toxicidad aguda (p<0.001), la realización de una RTU (p=0.009) y la irradiación pélvica electiva (0.041). La RTU prostática se asocia con un aumento de la toxicidad miccional crónica, pero independientemente de la existencia de este antecedente, la incidencia de estenosis uretral e incontinencia continua siendo baja (< 1%). La administración de hormonoterapia se asocia a disfunción eréctil.

***SG** 84% 5 años, 51% a 10 años y 38% a 15 años. La única variable asociada a una menor supervivencia global con significación estadística es no alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml.

***SVCE** 93% a 5 años, 68% a 10 años y 57% a 15 años. El estadio se ha confirmado como un potente factor pronóstico de la muerte por cáncer de próstata, conjuntamente con la dosis y el PSA nadir.

***SVLEC** 77% a 5 años y 59% a 10 años.

***SVLFB** es de 72.6% a 5 y 10 años.

***SVLP** es del 58% a 5 años y 30 % a 10 años.

En un 50% de los casos la **causa de muerte** fue el cáncer de próstata (9%). La mortalidad por cáncer de próstata se relaciona en primer lugar con el estadio del tumor (20% en estadios T3-T4 vs 3.8% en estadios T1-T2). Sólo en 1 paciente la causa de muerte se asoció a toxicidad por la radioterapia.

***Radioterapia después de prostatectomía:** 94% respondieron a la radioterapia \pm hormonoterapia. SVLP: 57% a 5 años y 37% a 10 años).

2 INTRODUCCIÓN

2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TUMORES DE PRÓSTATA

Aún hoy existen incertidumbres sobre la historia natural del cáncer de próstata. Desconocemos qué factores predisponen hacia esta enfermedad, qué factores determinan que unos tumores proliferen o bien permanezcan indolentes dentro de la glándula prostática. Tampoco sabemos qué factores facilitarán la invasión capsular, metastatizarán y finalmente provocarán la muerte del paciente. Sin embargo, a partir de los resultados comunicados por grupos con experiencia en el manejo del cáncer de próstata exclusivamente con vigilancia, se han podido conocer detalles de la historia natural de este tumor en algunos estadios. Parece ser que los tumores bien diferenciados, órganoconfinados y de pequeño volumen, presentan baja agresividad y que por tanto no se beneficiarían de un diagnóstico precoz. (Albertsen 1995) (Chodak, 1994.)

El cáncer de próstata raramente se diagnostica en hombres con menos de 40 años y es infrecuente su diagnóstico antes de los 50 años, aumentando su incidencia a partir de esta edad. Con los datos obtenidos de autopsias, se sabe que entre el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años. (Murphy, 1999)

Cada vez hay más datos que apoyan que en el momento del diagnóstico, la mayoría de tumores prostáticos son multifocales y genéticamente heterogéneos. (Bastacky, 1995)

2.2 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la actualidad, el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en el hombre. En EE.UU es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón y, en España, la tercera después del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal.

La incidencia es variable en los distintos países. Es mayor en países occidentales desarrollados, que en países en vías de desarrollo. La incidencia en España es de 21 nuevos casos cada año por cada 100.000 varones. Más del 65% de los casos son diagnosticados en hombres mayores de 65 años, pero según una estimación realizada por la Asociación Española de Urología, un millón y medio de hombres con edades comprendidas entre 50 y 75 años constituyen un grupo de riesgo. La determinación en sangre del *Antígeno prostático específico (PSA)* en la analítica de rutina en hombres mayores de 50 años y la mayor sensibilización con el problema del cáncer prostático que hace que cada vez más hombres realicen revisiones urológicas periódicas, están aumentando el número de diagnósticos de cáncer prostático en fases precoces de su evolución.

Según las últimas estadísticas publicadas por la Sociedad Americana del Cáncer, el 85% de todos los tumores prostáticos se diagnostican en estadios precoces y la tasa de supervivencia es del 79% y 57% a 10 y 15 años respectivamente. (Cancer Facts & Figures, 2003)

2.3 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

No se conocen las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata; sí se conocen factores o situaciones que condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, tener antecedentes familiares de cáncer prostático, edad avanzada, vivir en culturas occidentales o pertenecer a la raza afro-americana son situaciones de riesgo para desarrollar un cáncer prostático. (Isaacs, 2002)

2.3.1 Edad

La edad es un factor claramente importante en la aparición de tumores prostáticos. Como ya se ha comentado previamente, la prevalencia del cáncer prostático, ya sea en su forma latente o detectada clínicamente, aumenta con la edad de forma más rápida que en cualquier otro tipo de cáncer. Menos de 1% de casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años (Isaacs, 2002). Datos derivados de estudios de autopsia indican que entre el 30% y el 40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad (Scardino, 1992) y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años. (Murphy, 1999)

2.3.2 Hormonas

El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente. Estudios con animales han demostrado una alta incidencia de carcinomas inducidos por el tratamiento crónico con testosterona. Por otra parte, el cáncer de próstata es raro en pacientes con deprivación androgénica como por ejemplo en hombres castrados antes de la pubertad. Distintos estudios han demostrado esta dependencia, estableciendo una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y el desarrollo del cáncer prostático. (Barrett-Connor 1990) El mecanismo por el cual los andrógenos favorecen el desarrollo del cáncer de próstata parece encontrarse en la capacidad anabolizante, promoviendo la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis (Kyprianou, 1988) También se ha observado una fuerte relación entre los niveles de IGF-I (*Insuline-like Growth Factor I*), que actuaría promoviendo la actividad mitógena de las células epiteliales prostáticas (Chan, 1998). En cambio, los niveles de IGF-II están inversamente relacionados con el desarrollo del cáncer de próstata. Se ha relacionado la existencia de una alta densidad ósea con la exposición mantenida a altos niveles de andrógenos, IGF-I y la ingesta de calcio. De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio de Framingham (Zhang 2002), parece que los hombres con aumento de densidad ósea pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un cáncer prostático.

Esta dependencia androgénica ha constituido la base para el tratamiento paliativo del cáncer prostático con bloqueo androgénico.

2.3.3 Raza

Los hombres afro-americanos presentan tasas más altas de cáncer prostático. Se ha sugerido que diferencias hormonales podrían explicar este hecho. Los hombres afro-americanos presentan unos niveles de testosterona en sangre un 13% más altos que los blancos (Ross, 1986). También se ha especulado que diferencias en la actividad 5-alfa-reductasa podrían explicar diferencias raciales, particularmente la incidencia tan baja entre los hombres japoneses (Ross, 1992). Sin embargo, cuando se ha analizado el impacto de la raza en la supervivencia de hombres con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa que se han incluido en ensayos randomizados de la RTOG, no se ha podido evidenciar que la raza constituya un factor pronóstico independiente cuando se estratifican los pacientes en función del grupo de riesgo y el tratamiento realizado. (Roach, 2003).

2.3.4 Dieta

A partir de un estudio prospectivo poblacional con más de 900.000 adultos se ha podido establecer una asociación entre la obesidad y el riesgo de morir de cáncer, entre ellos, el cáncer prostático. (Calle, 2003). El exceso de grasa en la dieta favorecería los depósitos grasos corporales, desde los cuales el colesterol se transformaría en andrógenos circulantes de origen periférico, aumentando los niveles totales de hormonas sexuales y con ello el riesgo de cáncer prostático. La leptina es una hormona relacionada con la adiposidad que se encuentra a niveles más altos en las personas obesas que en las delgadas. Se ha sugerido que la leptina desempeña un papel en la angiogénesis. (Chang, 2001).

Algunos autores recomiendan un tipo de dieta como forma de prevención del cáncer prostático. Actualmente se desconoce cual es la mejor dieta, pero se ha sugerido un posible efecto protector de algunos alimentos. Este sería el caso del tomate, rico en licopeno, que actuaría reduciendo el daño oxidativo del ADN. (Chen, 2001; Giovannucci 2002). Parece que la ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático debido a su capacidad antioxidante. (Giovannucci, 1998).

2.3.5 Tabaco

La mayoría de estudios casos-contróles no han conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático (Fincham, 1990). Sin embargo, algunos estudios prospectivos han encontrado una asociación significativa entre el tabaco y la muerte por cáncer de próstata, con un aumento del riesgo relativo de 1.5-2 (Hsing, 1991). En un estudio reciente realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observa una tendencia a presentar peor control bioquímico en los pacientes fumadores, sin poder llegar a alcanzar significación estadística. (Merrick, 2004).

2.3.6 Hipertrofia benigna de próstata

Existen varias razones para pensar que la HBP no es un proceso precursor de los carcinomas prostáticos. En primer lugar existen diferencias en cuanto a su ubicación dentro de la glándula prostática. Aproximadamente un 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos de la próstata (según el modelo anatómico de McNeal), y la mayoría de los tumores restantes se ubican a nivel periuretral en la llamada zona de transición. Curiosamente, la mayoría de áreas de hipertrofia benigna se originan en la zona transicional. En segundo lugar, el principal componente de la HBP es una proliferación estromal, a diferencia de la proliferación glandular que encontramos en los tumores prostáticos.

Aunque la HBP y el cáncer de próstata tienen en común una dependencia androgénica, no se ha podido demostrar una relación directa entre el desarrollo de la HBP y del cáncer de próstata. Es probable que la existencia de síntomas miccionales obstructivos y/o irritativos derivados de una HBP, conlleven una mayor vigilancia urológica y, por lo tanto, se diagnostiquen más cánceres prostáticos.

2.3.7 Infecciones prostáticas

El término prostatitis se utiliza en clínica para describir una serie de síntomas genitourinarios que a menudo no se correlacionan con una prostatitis a nivel histológico. A pesar de que no existen datos concluyentes, parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasia. Datos obtenidos de estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis puede estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata. (Dennis, 2002)

Se ha asociado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos con una reducción del cáncer prostático y/o el riesgo de diseminación (Leitzman, 2002). Este hecho apoyaría la implicación de la inflamación crónica en la carcinogénesis o bien, la capacidad que tienen algunos antiinflamatorios de modificar la expresión del receptor androgénico. También se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en aquellos pacientes con antecedentes de gonorrea o sífilis. (Hayes, 2000)

2.3.8 PIN (*Prostatic intraepithelial neoplasia*)

La neoplasia intraepitelial prostática (entidad conocida por las siglas en inglés PIN), se define como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata. Se caracteriza por un espectro de rasgos de atipia citológica que incluyen desde cambios mínimos casi indistinguibles hasta carcinoma. Esta proliferación intraductal-acinar está envuelta consistentemente por un estrato de células basales. En 1965 McNeal sugirió la posible naturaleza maligna de esta lesión y en 1985,

conjuntamente con Bostwick, describieron los criterios diagnósticos para su reconocimiento.

Este proceso se divide en tres grados en función de la severidad de los cambios citoarquitecturales: estratificación celular, aumento del tamaño nuclear, cambio en el patrón cromatínico, pleomorfismo y aparición de nucleolo. Estos tres grados suelen agruparse básicamente en dos: PIN de bajo grado (incluye PIN 1 y PIN 2) PIN de alto grado que hace referencia a PIN 3. En el PIN de bajo grado el núcleo de las células está aumentado variando en tamaño, tiene una cromatina normal o ligeramente aumentada y posee un nucleolo pequeño o poco visible. El PIN de alto grado se caracteriza por un núcleo grande de tamaño uniforme con aumento del contenido de cromatina, que se distribuye de forma irregular y un nucleolo prominente similar al de las células del carcinoma. La capa basal está intacta o raramente interrumpida en el PIN de bajo grado, pero puede estar frecuentemente interrumpida en las lesiones de alto grado. Estas características citológicas son prácticamente constantes, pero en función de la arquitectura celular se han descrito 4 patrones que frecuentemente coexisten: plano, nodular, micropapilar y cribiforme.

Muy probablemente, el PIN de alto grado es el precursor de algunas formas de carcinoma prostático, por este motivo algunos autores lo han considerado como un carcinoma “in situ”. Sin embargo, a diferencia de otros tumores en los que claramente se ha establecido la existencia de carcinoma “in situ” en la evolución a cáncer infiltrante, en el caso del cáncer prostático no se ha podido demostrar la aparición de carcinoma infiltrante en el mismo sitio que la lesión “in situ” precursora (no queda claro si en el momento de la biopsia ya existía carcinoma infiltrante) y, por otra parte, cuando aparece carcinoma infiltrante lo hace en la vecindad del PIN. Sólo en PIN de alto grado con patrón cribiforme cuando es muy extenso y/o irregular podría diagnosticarse como “carcinoma intraductal” (Epstein, 2002)

Existen datos contradictorios sobre la asociación de PIN de alto grado y cáncer prostático.

A favor:

- a. La incidencia y extensión del PIN de alto grado aumenta con la edad
- b. En las piezas con carcinoma prostático existe un aumento de frecuencia, severidad y extensión de PIN.
- c. Ambas lesiones son multifocales y comparten localizaciones similares dentro de la glándula prostática.
- d. Desde el punto de vista morfológico puede detectarse la transición de PIN a carcinoma.
- e. La proliferación celular y la apoptosis son mayores en el PIN de alto grado y el carcinoma que en el tejido prostático normal.
- f. El PIN de alto grado y el carcinoma son morfométricamente similares.
- g. El PIN de alto grado presenta un fenotipo y alteraciones genéticas similares.
- h. La membrana basal está interrumpida en el PIN de alto grado y ausente en el carcinoma.
- i. La neovascularización es mayor en el PIN de alto grado y en el carcinoma que en el tejido normal.

Existen datos en contra de la asociación de PIN de alto grado y carcinoma prostático:

1. 70% de próstatas con cáncer precoz no presentan PIN de alto grado en la pieza de prostatectomía.
2. En el caso de existir sólo están adyacentes en 1/3 de los casos.
3. Los tumores de la zona transicional raramente presentan PIN de alto grado.

Parece que el PIN de alto grado sería el precursor de muchos tumores periféricos de riesgo alto o intermedio. Las únicas formas de detección son la biopsia y la RTUP. El PIN no aumenta la concentración de PSA, no puede ser palpado por TR ni detectado por ecografía transrectal. En un 2-16.5% de las biopsias prostáticas por aguja se identifica PIN de alto grado. Aproximadamente un 50% de los hombres con PIN de alto grado en la biopsia, presentarán un carcinoma en subsiguientes biopsias realizadas dentro de los 2 primeros años de seguimiento. Por este motivo se recomienda un seguimiento cada 3-6 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año. Pero el identificar PIN en la próstata no es indicativo de la realización de un tratamiento radical (Montironi, 2000)

Previamente al estudio de PIN, se describieron unas lesiones atróficas potencialmente precursoras de cáncer prostático. Recientemente se han descrito unas lesiones atróficas, altamente proliferativas, que aparecen predominantemente en la zona periférica. A veces aparecen directamente con zonas PIN, a menudo se sitúan adyacentes a pequeños carcinomas y a veces presentan alteraciones genéticas similares a las detectadas en lesiones PIN de alto grado y en los adenocarcinomas (De Marzo, 2001). Estas áreas que se asocian a un componente inflamatorio y que muestran signos fenotípicos de daño oxidativo, se han denominado **atrofia inflamatoria proliferativa (PIA)**. Se ha sugerido que el componente inflamatorio derivado de un daño oxidativo podría ser la clave del mecanismo patogénico implicado en la carcinogénesis prostática, igual que se ha descrito en otros cánceres epiteliales como el gástrico y el hepático.

2.3.9 Actividad sexual y vasectomía

Algunos autores han asociado una mayor actividad sexual y su precocidad, enfermedades de transmisión sexual y el número de parejas a un aumento del riesgo de presentar cáncer prostático, sugiriendo la implicación de una infección viral en la patogénesis. Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno dependiente, posiblemente, los hombres con mayor actividad sexual presenten unos niveles más elevados de testosterona en sangre, que pudieran aumentar el riesgo de presentar un tumor prostático (Barrett- Connor, 1990; Ekman, 1997). Pero bin al contrario, un estudio prospectivo reciente que examina la asociación entre la frecuencia de eyaculaciones y el riesgo de presentar cáncer de próstata, demuestra una disminución del riesgo en aquellos pacientes con mayor actividad sexual. (Leitzmann, 2004)

No existe una evidencia directa de que los pacientes vasectomizados presenten mayor riesgo de presentar cáncer prostático. Esta relación ha estado estudiada por muchos autores. En un estudio retrospectivo a 13 años de 14.607 hombres vasectomizados se encontró un incremento del riesgo relativo de 1.56 ($p= 0.04$), aumentando este riesgo con el tiempo desde la vasectomía (Giovannucci, 1993). Los mismos autores, en un estudio prospectivo, demuestran un riesgo relativo de 1.85. En cambio otros autores no han podido demostrar la asociación entre vasectomía y cáncer prostático. (Hayes, 1993)

2.3.10 Factores exposicionales

Existe un gran número de trabajos que analizan la posible contribución de múltiples factores ambientales en el desarrollo del cáncer prostático. Sin embargo, no existe un nexo definitivo entre alguno de estos factores y la enfermedad. De todos ellos, quizás merece una mayor atención el cadmio. El cadmio es un antagonista del zinc, el cual es un elemento indispensable para la reparación del ADN alterado. La próstata es la glándula con las mayores concentraciones de zinc del organismo y dichas concentraciones disminuyen en el cáncer de próstata y en las prostatitis, respecto a las glándulas normales o con hiperplasia benigna. (Elgharry, 1990)

2.3.11 Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario (CPH)

El cáncer de próstata es uno de los tumores más heterogéneos en cuanto a histología y evolución clínica. Actualmente existen datos que sugieren que el comportamiento clínico del cáncer de próstata se asocia a unas diferencias en los patrones de expresión proteica detectables en el momento del diagnóstico (Singh, 2002). Existe un gran interés por determinar posibles factores genéticos que puedan explicar el origen, desarrollo, progresión y la refractariedad al tratamiento hormonal del cáncer de próstata. Estos estudios permitirán, quizá, identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y potenciales tratamientos (Isaacs, 2002).

En la siguiente tabla se muestran los genes asociados con cáncer de próstata. (Isaacs, 2002)

Tabla 1. Genes asociados con cáncer de próstata

Gen	Alteración	Estado	Localización
PTEN	Mutación somática	Inactivado/ <i>downregulated</i>	10q23
P53	Mutación somática	Inactivado	17p13
CTNNB1	Mutación somática	Activado	3p21
AR	Mutación somática	Especificidad alterada	Xq12
KLF6	Mutación somática	Inactivado (no confirmado todavía)	10p15
GSTP1	Expresión alterada	<i>Downregulated</i> en PIN Hipermetilado en cáncer	11q13
HPN,AMACR,TARP,FASN	Expresión alterada	<i>Upregulated</i>	5p12, 19q12, 7p14, 17q25
PDGFR, PIM1, fosfo-AKT, Fosfo-MAPK, c-myc	Expresión alterada	<i>Upregulated</i> en tumores de alto grado	5q31,6p21,14q32,22q11,8q24
AR, NFkB, SRC1 ERBB2, S100P, IGFBP2	Expresión alterada	<i>Upregulated</i> en tumores avanzados y hormonorrefractarios	Xq12,4q23,2p23, 17q21,2q33
Kai1, CDH1, MKK4	Expresión alterada	<i>Upregulated</i> en tumores de alto grado y M1	11p11,16q22, 17p11
ELAC2/HPC2, RNaseL	Mutación/variación germinal	Inactivado	17p11, 1q25
AR, CYPs, hOGG1	Mutación/variación germinal	?	Xq12, múltiple,3p26
CAPB, PCAP, HPC20	Todavía sin clonar	?	1p36,1q42,20q13

A partir del análisis de segregación de 691 hombres con cáncer de próstata localizado (Carter, 1992), se indicó que un 9% de cáncer prostático de estos pacientes estaba determinado por un alelo raro de alto riesgo y que 43% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 55 años. Se calculó que la penetrancia de ese alelo sería del 88% a los 85 años.

En 1996, se determinó la existencia de este alelo de alto riesgo en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25). A este locus de susceptibilidad mayor se le denominó HPC1 (*hereditary prostate cancer gene 1*) (Smith 1996).

Del mismo modo que en otros adenocarcinomas, las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales aparecen como cambios somáticos frecuentes en el cáncer prostático. Los cromosomas más frecuentemente afectados son el 8, 10, 13, 16 y 17. La pérdida del 8p aparece como un determinante precoz en el desarrollo del cáncer de próstata pues se ha podido observar de forma frecuente la presencia de LOH en lesiones intraepiteliales (PIN) y también se han observado lesiones del cromosoma 8 en áreas de PIA. Todavía no se han podido determinar unos genes específicos implicados en el desarrollo del cáncer de próstata, aunque los estudios de varios genes, incluyendo *NKX3.1* y *LZTS* son prometedores.

La hipermetilación de la región promotora de la glutatión transferasa determina una inhibición de la expresión de esta proteína. La reducción de la actividad detoxificante de carcinógenos propio del enzima glutatión-S-transferasa (GST) se ha relacionado con el origen del cáncer de próstata. Esta lesión puede observarse en aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de próstata y el 70% de los PIN de alto grado.

La inactivación de genes supresores de tumores como *p53*, *RBI*, *p16* y *PTEN* se encuentra con frecuencia en casos de cáncer prostático avanzado. También se han descrito otras alteraciones no mutacionales, particularmente de *PTEN*. La aparición precoz de mutaciones en estos genes indicaría un pronóstico desfavorable.

Las ganancias de Xq y 8q se asocian con progresión y pueden reflejar una selección de células que contienen copias extras de *AR* y *c-myc* respectivamente.

La activación de la vía de la catenina wnt/ β parece tener importancia en un grupo de cáncer prostático en el que activaría o modificaría la acción de los andrógenos sobre la próstata. (Cheshire, 2002)

En un importante número de tumores prostáticos primarios se ha descrito la inactivación por mutación y delección del gen *KLF6* en 10p15. (Narla 2001).

Se conoce poco de los mecanismos que conllevan a que un tumor hormonosensible pase a ser hormonorefractario. Parece que los mecanismos moleculares implicados en esta progresión a la hormonoindependencia incluyen una amplificación del gen *AR*, sobreexpresión de coactivadores esteroideos, mutaciones de *AR* que alteran la sensibilidad y/o especificidad del ligando (mecanismo más frecuente en pacientes con supresión androgénica durante un largo período) y una dependencia alterada a partir de factores de crecimiento y vías de señalización no androgénicas, por ejemplo, ErbB2 y NF κ B (Chen 2002).

El **cáncer de próstata hereditario** (Carter, 1993) es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones:

- Agrupamiento de 3 o más parientes en un mismo grupo familiar.
- Existencia de cáncer de próstata en 3 generaciones consecutivas de la familia paterna o materna del afectado.
- Existencia de 2 parientes afectados con manifestación clínica precoz (55 años de edad o menos).

Entre un 5-10% de los hombres con cáncer de próstata tendrían un CPH. De los pacientes diagnosticados antes de los 55 años, más del 40% presentarían una susceptibilidad heredada. No se han podido demostrar diferencias en cuanto a grado de histológico y estadio entre los pacientes con CPH y los pacientes con cáncer de próstata esporádico. Si se analiza la supervivencia, la mayoría de estudios muestran resultados similares (Hanus 1999) (Bova, 1998) (Gronberg, 1998), aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH (Kupelian, 1997). La característica clínica más relevante es la edad en el momento del diagnóstico. Como promedio, el CPH se

diagnostica 6-7 años antes que el cáncer de próstata esporádico; por este motivo, los pacientes con CPH tienen más años de vida potenciales y, por lo tanto, mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata. Así, por ejemplo, un estudio realizado en Suecia (Brat, 2002) muestra que un 50% de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata mueren de su enfermedad. Este porcentaje aumenta hasta el 75% cuando se trata de pacientes con CPH.

El análisis de familias con CPH permite realizar estudios de ligamiento genético y la clonación de algunos de los genes implicados en el origen del cáncer de próstata.

La probable herencia poligénica, la contribución de los factores ambientales y la existencia de factores genéticos adicionales que modifican el riesgo de cáncer, dificultarán el análisis genético.

2.3.12 Quimioprevención

La prevención del cáncer puede llevarse a cabo incidiendo en tres niveles posibles:

1. Reducir la exposición a toxinas ambientales.
2. Modificar aquellas conductas que puedan suponer un riesgo.
3. La administración de algún agente farmacológico a los pacientes de riesgo.

Con los conocimientos actuales de la etiología y la historia natural del cáncer de próstata, parece que la quimioprevención sería la estrategia a seguir en la prevención de este tumor. Concretamente, el esfuerzo más importante en quimioprevención se ha centrado basándose en la regulación hormonal del epitelio prostático.

El finasteride, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, inhibe el paso de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, el andrógeno primario prostático. Los resultados obtenidos en el ensayo del *Prostate Cancer Prevention Trial* concluyen que el finasteride previene o retrasa el cáncer de próstata (Thompson, 2003). En este estudio, 18.82 hombres no mayores de 55 años de edad, con TR normal y PSA \leq 3 ng/ml, fueron asignados de forma randomizada a tomar 5 mg/día de finasteride o placebo durante 7 años. Como resultado se obtuvo una disminución del 24.8 % en la prevalencia del cáncer de próstata con el finasteride. En el grupo que recibió quimioprevención se diagnosticaron más casos de cáncer prostático con Gleason \geq 7. La toxicidad sexual fue más común en el grupo con finasteride (disminución de la potencia sexual y la libido, así como trastornos en la eyaculación) y en el grupo placebo predominaban los síntomas miccionales secundarios a HBP.

2.4 ANATOMÍA

Según el primer modelo anatómico de Gil Vernet (1953), la próstata no es homogénea y se divide en 3 zonas glandulares según la desembocadura de sus conductos glandulares en la uretra: caudal, craneal e intermedia. Actualmente el modelo anatómico que hoy se acepta es el descrito por McNeal en 1968 en el que considera la uretra como punto de referencia. La uretra presenta una angulación de 35 grados aproximadamente en la mitad de ésta. Esta angulación divide la uretra en 2 porciones, proximal y distal, de unos 15 mm de longitud cada una, el verumontánium queda incluido en la uretra distal. En su modelo anatómico distingue 3 zonas glandulares en la próstata: periférica, central y de transición, y una zona no glandular o estroma fibromuscular anterior.

La zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática, llegando por la parte anterior hasta fusionarse con el estroma fibromuscular anterior. Constituye un 70% del tejido glandular prostático.

La zona central forma la base de la glándula prostática y constituye aproximadamente el 25% del tejido glandular de la próstata. Las vesículas seminales y la ampolla de los conductos deferentes penetran en la zona central por su parte cefálica, uniéndose en su interior para formar los conductos eyaculadores que recorrerán toda la zona central hasta desembocar en el verumontánium.

La zona de transición, antes de que se desarrolle la hipertrofia benigna, constituye aproximadamente el 5% del tejido glandular prostático y está formada por un lóbulo en cada lado de la uretra proximal.

El estroma fibromuscular anterior constituye aproximadamente el 33% del volumen total de la próstata. Es una zona no glandular que forma la superficie anterior de la próstata. En su porción cefálica se fusiona con las fibras musculares del cuello vesical, mientras que en su porción distal lo hace con las fibras del esfínter uretral externo.

La cápsula prostática es considerada como una condensación del estroma fibromuscular. Esta cápsula es inexistente a nivel del ápex, difícil de precisar en la base prostática e inseparable de la porción glandular de la próstata. El espesor de la cápsula varía entre 0.5-2 mm.

A la altura del ápex prostático, donde no existe cápsula, aparece un área anatómicamente más débil denominada área trapezoidal, cuyo límite anterior es la uretra membranosa, el posterior es la pared rectal, proximalmente, la zona periférica del ápex y distalmente el músculo rectouretral.

El cáncer de próstata se origina en el 70% de los casos en la zona periférica, entre el 15-20% en la zona transicional y entre el 5 y el 10% en la zona central. Es multicéntrico en aproximadamente el 70%.

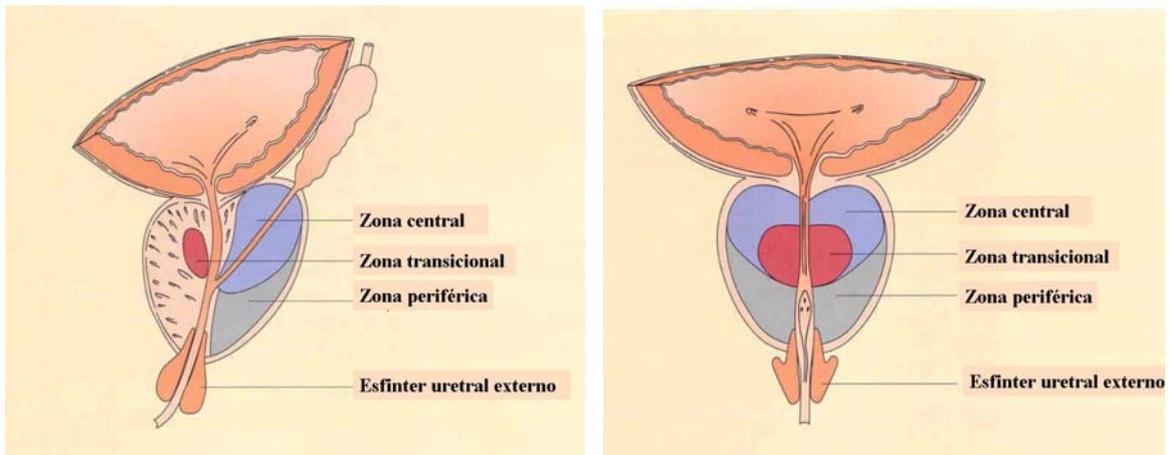


Figura 1. Anatomía de la glándula prostática (modelo McNeal)

La próstata está formada aproximadamente por 20 estructuras glandulares ramificadas distribuidas en una matriz de estroma fibromuscular. Las células de reciente formación se sitúan en los segmentos distales de las glándulas. En el segmento medio de las glándulas, las células epiteliales, más bajas y de disposición columnar, son las responsables de la secreción glandular. En la porción distal de los ductos, las células epiteliales están más aplanadas y muestran frecuentemente apoptosis.

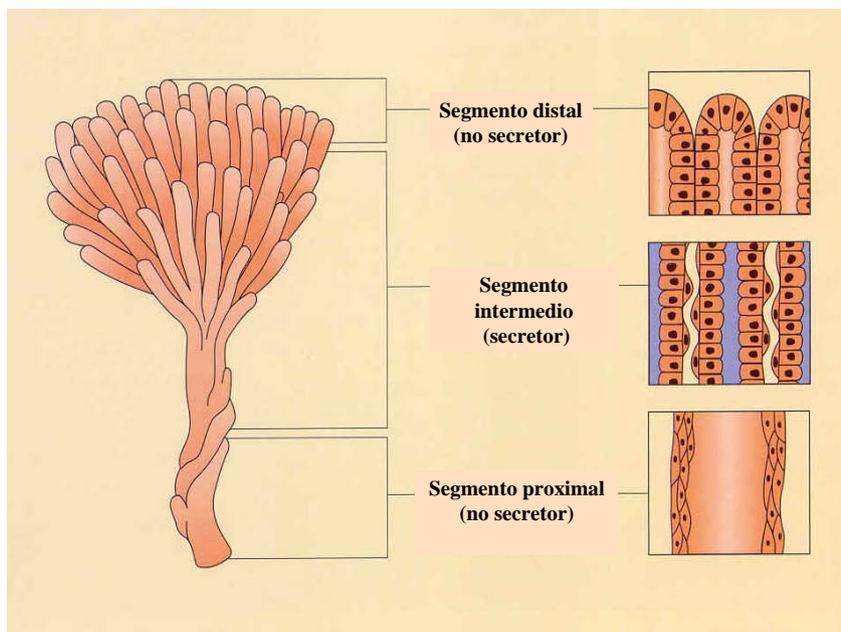


Figura 2. Estructuras glandulares de la próstata

La innervación de la próstata está íntimamente ligada a la innervación de la vejiga y de la uretra a partir de 3 vías nerviosas:

- La vía simpática a partir de las raíces espinales de D10-L1
- La vía parasimpática a partir de las raíces nerviosas sacras S2-4
- La innervación somática desde S2-4 a través de los nervios pudendos.

La principal innervación prostática llega por la vía simpática (adrenérgica), aunque la vía colinérgica (presumiblemente la vía parasimpática) y las vías no adrenérgicas no colinérgicas también están implicadas.

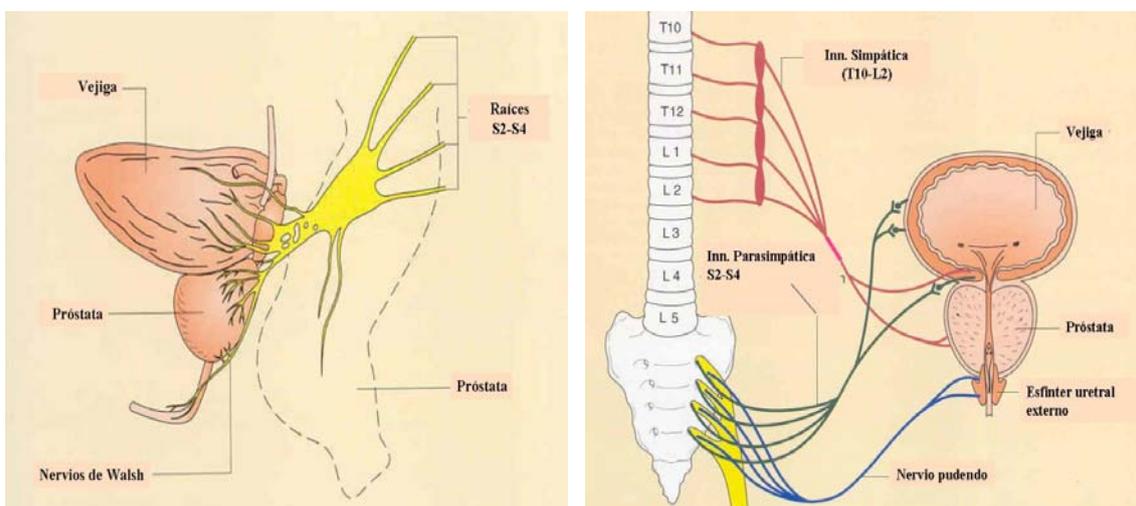


Figura 3. Innervación de la próstata

La principal función del epitelio prostático es la producción del líquido prostático constituido mayoritariamente por una glicoproteína (PSA), imprescindible para mantener el semen con el grado de viscosidad adecuado. Normalmente, sólo una mínima proporción del PSA total producido (aproximadamente un 0.1%) es absorbido a través de las células basales y pasa a la sangre periférica

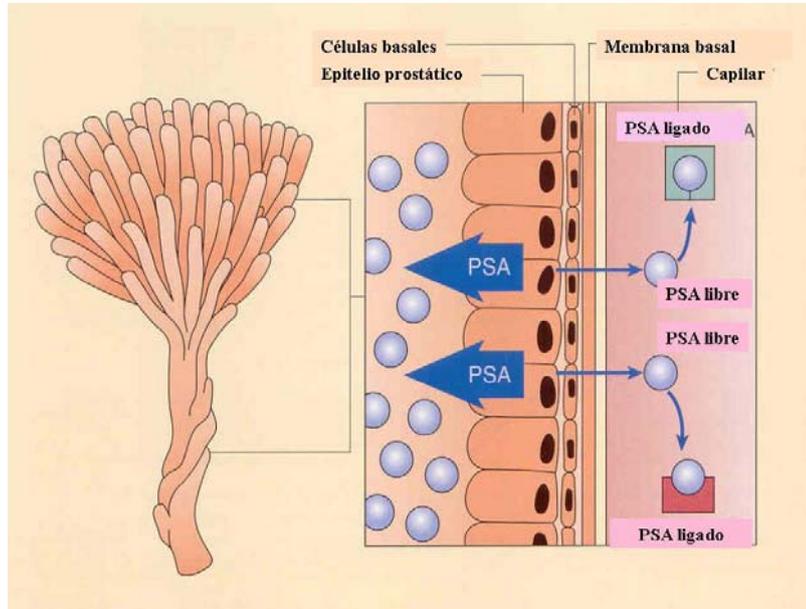


Figura 4. Vías de absorción del PSA

2.5 HISTOPATOLOGÍA

SISTEMA DE GRADACIÓN DE GLEASON

El sistema de gradación de Gleason se basa en el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación con el estroma a pequeño aumento. Este sistema de gradación fue desarrollado por Gleason conjuntamente con el *Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group*

En el sistema de gradación de Gleason se valoran separadamente los dos patrones de crecimiento más frecuentes. Se considera el patrón primario aquel que representa el mayor porcentaje en la muestra y secundario al segundo más frecuente. Se asigna un valor a cada uno de ellos de 1 a 5 desde mejor a peor diferenciado. El grado total o Gleason combinado se expresa como la suma de los dos componentes, de forma que el grado más bajo sería 1+1 y el más alto 5+5.

Las características morfológicas de cada grado son las siguientes:

- **Grado 1:** glándulas uniformes, únicas y adosadas entre sí con muy escasa cantidad de estroma entre ellas

- **Grado 2:** glándulas relativamente uniformes, únicas de disposición más laxa y con mayor cantidad de estroma entre ellas.
- **Grado 3:** se distinguen 3 formas microscópicas
 - 3a:** glándulas muy variables, de disposición irregular. El límite está mal definido.
 - 3b:** como el **3a** pero constituido por glándulas diminutas o pequeños grupos celulares.
 - 3c:** masas circunscritas de epitelio papilar o cribiforme.
- **Grado 4:** se distinguen 2 formas microscópicas
 - 4a :** masas infiltrantes de epitelio glandular fusionado
 - 4b:** como **4a** pero con células claras (hipernefroide).
- **Grado 5:** Se distinguen 2 formas microscópicas
 - 5a:** comedocarcinoma
 - 5b:** tumor anaplásico sólo con la mínima formación de glándulas o vacuolas como para poder establecer su carácter glandular.

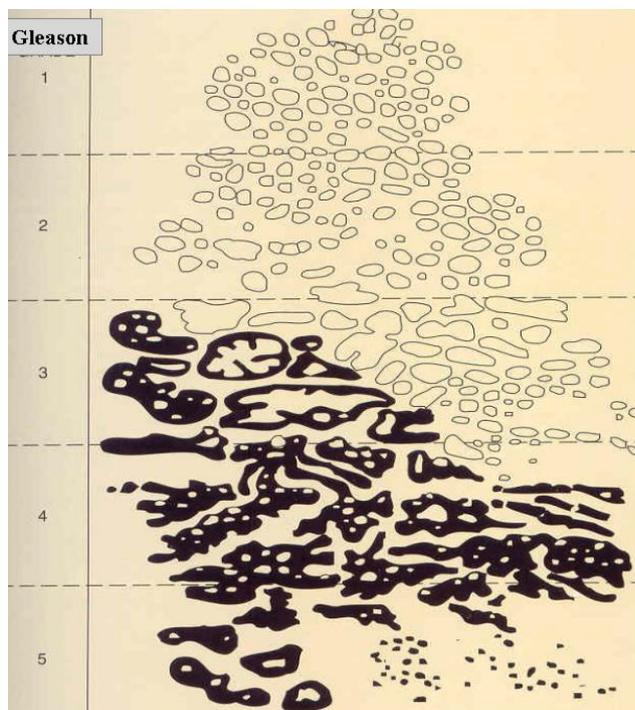


Figura 5. Sistema de gradación del Gleason

El grado de Gleason constituye uno de los factores pronóstico más importantes en el cáncer de próstata. La fiabilidad puede estar influenciada por (Ruijter, 2000):

1. La experiencia del patólogo.
La concordancia interobservador es alta cuando las muestras son valoradas por uropatólogos; alcanza hasta un 70% en el agrupamiento por grados: 2-4, 5-6,7 y 8-10. En el caso de patólogos generales esta concordancia disminuye y parece que existe una tendencia a asignar un grado Gleason menor al real (Allsbrook, 2001).
2. Tamaño de la muestra analizada.
El tamaño del cilindro, de la biopsia, el número de cilindros y el porcentaje de afectación del cilindro van a dificultar la determinación del grado Gleason.
3. Tratamientos previos a la biopsia.
La terapia hormonal produce unos cambios morfológicos en las glándulas del adenocarcinoma que pueden determinar un aumento en la gradación

2.6 CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Clasificación Whitmore-Jewett

- **Estadio A:** tumor no palpable, diagnosticado en el estudio histológico del tejido de adenomecтомía o de una RTUP.
 - **A₁**: el tumor ocupa < 5% del tejido extirpado.
 - **A₂**: el tumor ocupa > 5% del tejido extirpado.
- **Estadio B:** tumor intracapsular palpable.
 - **B₁**: el tumor afecta un lóbulo prostático
 - **B₂**: el tumor afecta los dos lóbulos prostáticos
- **Estadio C:** tumor con afectación extracapsular.
 - **C₁**: afectación extracapsular unilateral
 - **C₂**: afectación extracapsular bilateral
- **Estadio D:** tumor con diseminación
 - **D1**: diseminación ganglionar
 - **D2**: diseminación a distancia

***Clasificación clínica TNM del adenocarcinoma de próstata (ICD-O C61)
UICC 1997***

Los procedimientos para valorar las categorías T, N y M son los siguientes:

- Categorías T: Exploración física, técnicas de imagen, endoscopia, biopsia y test bioquímicos.
- Categorías N: Exploración física y técnicas de imagen.
- Categorías M: Exploración física, técnicas de imagen, estudios esqueléticos, test bioquímicos

T –Tumor primario

T_x: no se puede evaluar el tumor primario

T₀: no existen signos de tumor primario.

T₁: Tumor no evidente clínicamente, no palpable no visible por técnicas de imagen.

T_{1a} : Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido reseado.

T_{1b}: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido reseado.

T_{1c}: Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado.

T₂ Tumor limitado a la próstata.

T_{2a}: Tumor que afecta a un lóbulo.

T_{2b}: Tumor que afecta a los dos lóbulos.

T₃ Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

T_{3a}: Extensión extracapsular unilateral o bilateral.

T_{3b}: Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es).

T₄ Tumor fijo que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

Notas: 1. Un tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante punción biopsia pero no palpable o visible por técnicas de imagen se clasifica como T1c.

2. La invasión del vértice prostático o de la cápsula prostática (pero no más allá de la misma) no se clasifica como T3, sino como T2.

N-Ganglios linfáticos regionales

N_x : No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N₀ : No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N₁ : Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M-Metástasis a distancia

M_x: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M₀: No hay metástasis a distancia

M₁: Metástasis a distancia.

M_{1a}: Ganglio(s) linfático(s) no regionales

M_{1b}: Hueso

M_{1c}: Otra(s) localización(es)

Nota: cuando hay más de una localización metastásica, se debería usar la categoría más avanzada.

2.7 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Clínica

Los síntomas más frecuentes son los que hacen referencia a algún grado de alteración miccional. El crecimiento de la glándula prostática, ya sea benigno o maligno, ocasiona alteraciones miccionales secundarias a la obstrucción o infiltración del cuello vesical y del segmento uretral prostático. Este hecho origina unos síntomas dependientes del llenado y vaciado que tradicionalmente se conocía como síndrome prostático. Este término ha sido substituido en el ámbito de habla inglesa por el término LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) o STUI (*Síntomas del Tracto Urinario Inferior*). Otros pacientes pueden referir otra sintomatología como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 2. Primer síntoma del paciente con cáncer de próstata

- Síntomas de vaciado (Obstructivos)
 - Chorro miccional fino
 - Retardo en el inicio de la micción
 - Prensa abdominal
 - Chorro intermitente
 - Vaciado vesical incompleto
 - Goteo terminal
- Síntomas de llenado (Irritativos)
 - Polaquiuria
 - Nicturia
 - Urgencia miccional
 - Incontinencia urinaria
 - Dolor hipogástrico
 - Goteo terminal
- Disfunción eréctil
- Hematuria
- Síntomas de enfermedad diseminada
 - Dolor
 - Síndrome tóxico

Tacto rectal (TR)

El tacto rectal sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata. Está muy influenciado por la experiencia del clínico y nivel de sospecha. A esta prueba se le atribuye baja sensibilidad y alta especificidad, con un valor predictivo positivo de 6-39% cuando se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata.

Antígeno prostático específico (PSA)

El PSA es una glicoproteína producida exclusivamente por el tejido epitelial prostático, que se puede cuantificar fácilmente en suero. Debido a su alta sensibilidad se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata (Brawer, 1992). A diferencia del TR y de la ecografía transrectal, el PSA constituye una prueba cuantitativa, reproducible, fácilmente tolerada y aceptada por el paciente, barata y con resultados independientes del observador. El rango de normalidad aceptado oscila entre 0 y 4 ng/ml. Sin embargo, el PSA es una prueba poco específica influenciada por la presencia de adenoma prostático (prevalencia del 25% en varones mayores de 50 años). En un 25-50% de los pacientes, la concentración de PSA es > 4 ng/ml (Ambruster, 1999) y hasta supera los 10 ng/ml en un 10% de los casos (Filella, 1996). El porcentaje de PSA libre en el cáncer de próstata es menor que en controles sanos o en varones con HBP y, parece, que la existencia de procesos infecciosos a nivel génitourinario o retenciones agudas de orina no modifican el valor de PSA libre a diferencia del PSA total. En un

porcentaje elevado de pacientes portadores de cáncer prostático coexiste HBP, originando un porcentaje de PSA libre similar al de pacientes sin cáncer.

La detección de PSA libre es especialmente interesante en pacientes con PSA entre 4-10 ng/ml. La selección del nivel de corte del porcentaje de PSA libre (ratio de PSAL/PSAT) más adecuado para indicar la realización de una biopsia prostática es controvertido. En la literatura se han propuesto diferentes porcentajes con especificidad y sensibilidad variables, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 3. Utilidad del porcentaje de PSA libre/total en el diagnóstico del cáncer de próstata. Niveles de corte utilizados para la indicación de una biopsia prostática

Autor	PSA (ng/ml)	% PSA libre	Sensibilidad	Especificidad
Luderer, 1995	4-10	20%	88%	50%
		25%	100%	31%
Mitrunen, 1995	1-20	21%	70%	73%
		25%	80%	64%
		31%	90%	40%
Oesterling, 1996	2-20	18%	80%	45%
		20%	87%	37%
Partin, 1996	4-10	17%	90%	46%
		20%	91%	28%
		25%	100%	14%
Reissigl, 1997	>2.5	18%	94%	63%
Catalona, 1997	2.6-4	27%	90%	82%
Filella, 1997	4-10	< 10%	47%	10%
		<15%	71%	34%
		<20%	94%	66%

(Tabla tomada y modificada de Filella et al, 2003)

Además de la ratio de PSA, se han propuesto otros parámetros para intentar ser más precisos en la indicación de la biopsia de próstata, sobretodo en pacientes con PSA entre 4-10 ng/ml y TR negativo. Se han propuesto unos **rangos de PSA específicos por edad** (Oesterling, 1993) con el fin de aumentar la sensibilidad en pacientes jóvenes y la especificidad en pacientes más mayores, con lo que se evita la realización de las biopsias.

Tabla 4. Rangos de edad-PSA

EDAD (años)	PSA (ng/ml)
40-49	2.5
50-59	3.5
60-69	4.5
70-79	6.5

La **densidad de PSA (DPSA)** corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático. Se ha sugerido como punto de corte el valor de 0.15 ng/ml/cc, indicándose la biopsia en pacientes con TR negativo y PSA entre 4-10 ng/ml que lo superan. Algunos autores han propuesto la densidad de PSA de la zona de transición (DPSA-ZT), debido a que esta es la zona donde se origina la hipertrofia benigna de próstata, asignando un punto de corte de 0.35 (Zlotta, 1997) Un estudio randomizado muestra que la utilización de la DPSA-ZT con un punto de corte de 0.17 sería equivalente a la utilización de la DPSA con un valor de corte de 0.1.

Otro parámetro propuesto ha sido la **velocidad de incremento PSA**, aceptándose como límite el aumento de 1 ng/ml/año.

Son necesarios más estudios prospectivos para poder aplicar estos 3 parámetros en la práctica clínica diaria.

Ecografía transrectal

La ecografía transrectal constituye un buen método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida múltiple aleatoria y de las zonas sospechosas (habitualmente son áreas hipoecoicas), pero no se recomienda como test de cribaje inicial. Se ha de tener en cuenta que un 30-57% de las lesiones hipoecoicas no son tumores. Se ha estimado que la ecografía transrectal presenta una sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata del 70-92%, una especificidad del 40-65% y un valor predictivo positivo (VPP) del 17-35%, lo que limita su utilidad para la detección precoz del cáncer de próstata.

2.8 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

2.8.1 Tacto rectal

La determinación del estadio clínico con este procedimiento es inexacta, pudiendo llevar a un infraestadiaje en 30-60% de los casos si se utiliza como única forma de estadiaje (Gerber, 1990).

La sensibilidad del TR para predecir la enfermedad órganoconfinada es sólo del 50% en todos los grupos (Partin, 1993) y menor en pacientes con niveles de PSA bajos (Carvalho, 1999) (Schroder, 1998).

2.8.2 Contribución del diagnóstico por la imagen

Ecografía transrectal

Esta técnica es capaz de identificar aproximadamente un 46% de casos con extensión extraprostática y un 22% de casos con invasión de vesículas seminales no detectados por TR. A partir de estudios que comparan el estadiaje clínico con los resultados obtenidos en la pieza de prostatectomía, se ha podido estimar que en un 40% de los pacientes se realiza un estadiaje incorrecto, con una precisión de estadificación global del 58% y un valor predictivo positivo del 62%. Sigue siendo dudoso el valor añadido de la ecografía transrectal-doppler color (Kelly, 1993) (Kuligowska, 2001) y la ecografía transrectal-3D (Sedelaar, 2001).

Resonancia magnética (RM)

La utilidad más importante de la RM en el cáncer de próstata es la detección de la enfermedad extracapsular. La obliteración del ángulo véstico-prostático y la asimetría del paquete vasculonervioso son los criterios más predictivos de enfermedad extracapsular. La capacidad global de esta técnica para el estadiaje oscila entre 55-69% y parece que no existen diferencias significativas cuando se compara con la ecografía transrectal (Rifkin, 1990).

Con la aparición de la RM con bobina endorrectal se ha podido establecer la utilidad de esta técnica en pacientes de riesgo intermedio. En pacientes con estadio T1-T2, Gleason ≤ 7 , PSA entre 10-20 ng/ml, $\geq 50\%$ de biopsias positivas, se ha estimado una sensibilidad del 65%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo del 100%, capacidad para establecer la existencia de enfermedad extracapsular del 79% e invasión de las vesículas seminales del 84%. (D'Amico, 1998; Cheng, 2003)

Tomografía computerizada (TC)

La sensibilidad de la TC para la detección de enfermedad extracapsular es muy baja, si bien su especificidad es muy alta. Esta técnica de imagen estaría indicada en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada con extensión extraprostática e invasión de órganos vecinos y, asimismo, para detectar la afectación ganglionar local o a distancia. Su realización está justificada en pacientes con PSA > 20 ng/ml. (Amendola, 2000; Levran, 1995)

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea es la técnica más útil y precisa para el despistaje de metástasis óseas. Su realización en el estudio de extensión parece ser útil en aquellos pacientes con PSA > 20 ng/ml (Chybowsky, 1991). Algunos autores consideran que la gammagrafía ósea como estudio de extensión podría obviarse en pacientes con Gleason ≤ 7 , PSA ≤ 50 ng/ml y estadio clínico $\leq T2b$ (Lee, 2000).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La utilización de PET con [^{18}F]fluordesoxiglucosa (FDG) ha demostrado ser una técnica precisa para la demostración de tumor, estadiaje y monitorización de respuesta al tratamiento en múltiples tumores. La experiencia clínica se ha visto limitada en el caso del cáncer prostático por dos motivos: el adenocarcinoma de próstata es habitualmente un tumor con baja actividad metabólica y, por lo tanto, con pobre incorporación de la FDG y, en segundo lugar, la FDG se elimina rápidamente por orina, lo que comporta una acumulación de actividad en la vejiga. La aparición de PET con colina (uno de los componentes de la fosfatidilcolina, un elemento esencial de los fosfolípidos de la membrana celular) marcada con ^{11}C hace que esta técnica de imagen sea potencialmente prometedora en el estadiaje y la detección de recidiva después de un tratamiento radical (de Jong, 2002,2003; Picchio, 2003)

2.8.3 Determinación del pronóstico del cáncer de próstata: utilización de nomogramas

Con el aumento de la incidencia del cáncer de próstata y en ausencia de estudios randomizados que comparen los diferentes tratamientos radicales del cáncer de próstata localizado, tener una herramienta que nos permita aproximarnos al estadio patológico definitivo y poder calcular la probabilidad de control de la enfermedad constituye una ayuda importante para el clínico en el momento de aconsejar un tratamiento curativo. Con este fin y combinando variables clínicas con capacidad pronóstica confirmada, se han elaborado múltiples nomogramas o algoritmos.

En un estudio publicado por Ross et al (2001) se analizan los nomogramas para el cáncer de próstata publicados y sus características. Este autor refiere la existencia de 42 nomogramas, de los cuales 6 se encuentran referidos directamente en MEDLINE y el resto se han obtenido a partir de referencias presentes en estos artículos.

La clasificación de estos nomogramas según la finalidad con la que se han creado es la siguiente:

1. Para establecer la probabilidad de presentar una **biopsia prostática positiva para cáncer** (Babaian 1998; Carlson 1998; Snow 1994).

2. Para la estimación del **estadio patológico** en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (Narayan, 1995; Partin 1993, 1997, 2001; Peller 1995)
3. Para la estimación de **un aspecto patológico** en concreto como la invasión extracapsular, la invasión de las vesículas seminales, la afectación ganglionar, la presencia de márgenes positivos después de prostatectomías, etc (Epstein, 1994; Goto, 1996; Bostwich, 1996; Gilliland, 1999; Badalament, 1996; Pisansky, 1996; Ackerman 1993; Bluestein, 1994; Roach, 1994, Séller 1995 y Rabbani, 1998).
4. Para el cálculo del **riesgo de recidiva bioquímica** en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con **prostatectomía radical** a partir de variables preoperatorias (Snow, 1994; D'Amico, 1999, 2000; Graefen, 1999 y Kattan, 1998).
5. Para calcular el **riesgo de recidiva bioquímica** en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con **radioterapia externa** a partir de variables pretratamiento (D'Amico, 1998, 1999; Duchesne, 1996; Pisansky, 1997; Shipley, 1999 y Zagars, 1999).
6. Nomogramas que calculan el **riesgo de recidiva bioquímica** en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con **braquiterapia** a partir de variables pretratamiento (D'Amico 1998 y Radge, 1998).
7. Para el cálculo del riesgo de **recidiva bioquímica** en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con **prostatectomía radical** a partir de **variables postoperatorias** (Stamey, 2000; D'Amico 1998; Graefen, 1999; Bauer 1997, 1998; Potter, 1999 y Kattan, 1999).
8. Para la estimación del riesgo de **recidiva local versus metástasis** en pacientes con progresión de PSA después del tratamiento (Partin 1994 y Pound, 1999).

Estos nomogramas pueden representarse en forma de grupos de riesgo, tablas y gráficos de probabilidad o fórmulas matemáticas para el cálculo de probabilidad.

Inicialmente, las variables clínicas pretratamiento que se han combinado para la elaboración de estos nomogramas han sido el PSA, el estadio clínico y el grado de Gleason. Posteriormente se han añadido otros factores que han demostrado tener implicación en el pronóstico, como el porcentaje de biopsias positivas, la existencia de invasión perineural y factores genéticos.

En el trabajo de Ross se definen las características que deben tenerse en cuenta para la elaboración de un nomograma:

1. Debería predecir un objetivo clínico útil de forma precisa y objetiva.
2. Debería evaluarse la precisión predictiva (clasificación de las medidas de precisión, sensibilidad y especificidad, curvas ROC o índice de concordancia).

3. Debería definirse un tiempo mínimo de seguimiento que permita que los datos “maduren”, incluyendo los nuevos marcadores que van surgiendo, algunos de ellos con capacidad pronóstica, que se van incorporando a los nuevos nomogramas.
4. Debería someterse a una validación interna y a una validación por otros grupos, teniendo en cuenta que en la mayoría de casos estos nomogramas se elaboran en centros con experiencia reconocida y que su utilización debería ser extensible a otras poblaciones.
5. Deberían incorporarse variables relacionadas con la calidad de vida para cada tratamiento, pues, en definitiva, los nomogramas deberían ser herramientas para la estimación de CANTIDAD y CALIDAD de vida.

En 1993 se publicaron unos nomogramas en forma de tablas predictivas para la estimación del estadio patológico en el cáncer de próstata localizado. Para la realización de estas tablas el autor combina el estadio, el grado de Gleason y el PSA inicial con los resultados patológicos de 703 pacientes tratados con prostatectomía radical en un mismo centro (Partin, 1993). Posteriormente se elaboran unas nuevas tablas a partir de los resultados obtenidos en 4133 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados en tres centros de excelencia (Partin, 1997). En un 72.4 % de los casos, la probabilidad de presentar un estadio patológico coincidió con los datos encontrados en la pieza de prostatectomía con un error del 10%. Además de una validación interna, estas tablas han sido validadas por otros autores (Blute, 2000). Finalmente, se publicaron unas nuevas tablas en las que se diferencia el grado Gleason 3+4 del grado de Gleason 4+3, aduciendo que en los últimos diez años ha aumentado de forma notable el porcentaje de pacientes con un cáncer de próstata localizado estadio T1c (Partin, 2001).

Estas tablas propuestas por Partin han sido ampliamente utilizadas por la comunidad urológica para la valoración de la prostatectomía radical y al oncólogo radioterapeuta le han sido de gran utilidad en la definición de volúmenes y planificación del tratamiento con radioterapia.

En nuestro medio se publicaron unas tablas predictivas de cáncer de próstata no localizado para decidir la indicación de prostatectomía radical a partir del estadio clínico, PSA al diagnóstico y el grado de Gleason, basándose en los resultados obtenidos en 216 prostatectomías realizadas en un Centro de excelencia de Barcelona (Villavicencio y Millán, 1998).

Basándose en los nomogramas de Partin, otro autor propone una ecuación para la estimación del riesgo de presentar ganglios positivos en función del valor de PSA y el grado de Gleason (Roach, 1994). El riesgo de ganglios positivos (G+) se calcula a partir de la siguiente ecuación: $G+ = 2/3(PSA)+(GS-6) \times 10$, pudiendo establecer un grupo de bajo riesgo cuando el valor es $< 15\%$ y un grupo de alto riesgo cuando el valor es $> 15\%$. Sobre 212 pacientes identificó 145 pacientes con un riesgo calculado $< 15\%$ y 67 pacientes con un riesgo calculado $> 15\%$. La incidencia de G+ observada en el grupo de bajo riesgo fue del 6% y en el grupo de alto riesgo del 40% ($p < 0.001$). Esta fórmula ha sido ampliamente utilizada por los oncólogos radioterapeutas para decidir cuando realizar irradiación pélvica electiva.

2.8.4 Clasificación de los pacientes según grupos de riesgo de recidiva

Para la valoración de supervivencia libre de progresión después de radioterapia se han propuesto diferentes grupos de riesgo. La estratificación más ampliamente utilizada (teniendo en cuenta la clasificación TNM 1997 que es la que ha sido utilizada en el presente trabajo) es la siguiente:

Tabla 5. Clasificación en grupos de riesgo en función del estadio, Gleason combinado y PSA inicial

Grupo de riesgo	Estadio (TNM)	Gleason combinado	PSA (ng/ml)	Condición
Bajo	T1b-T2a	< 7	≤10	3 criterios
Intermedio	≥T2b*	≥7	> 10	1 criterio
Alto	≥T2b*	≥7	> 10	2 criterios

*(El estadio T2b vendría sustituido por el estadio T2c según la clasificación TNM 1992 y la clasificación TNM más reciente publicada en el 2002).

Esta clasificación fue propuesta inicialmente por el grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)* y posteriormente adoptada por otros grupos (Siyvester, 2003; Kwok, 2002; Kestin 2002; Merrick, 2003).

Algunos autores han definido otras clasificaciones ligeramente diferentes. El grupo de Mount Sinai considera que el grupo de riesgo intermedio corresponde a estadio T2b, Gleason ≥ 7 y PSA 10.1-20 ng/ml; el resto de criterios es igual a la clasificación descrita anteriormente (Lee, 2002; D'Amico, 1998). En cambio, el grupo de Roach propone una estratificación en cuatro grupos de riesgo teniendo en cuenta el grado de Gleason y el estadio (incluyendo N+), sin considerar el valor de PSA en la estratificación (Roach, 2000).

Estos sistemas de estratificación por grupos de riesgo suelen tener **poca precisión predictiva**, pues en cada grupo se incluyen pacientes con variables similares pero no idénticas. Por ejemplo, la mayoría de modelos considera un rango de valores de PSA ≤ 10 ng/ml como variable pronóstico uniforme; sin embargo, es muy probable que, un paciente con un PSA de 4.1 ng/ml no tenga el mismo pronóstico que un paciente con un PSA de 9.9 ng/ml.

En estas estratificaciones por grupo de riesgo, según datos antes del inicio del tratamiento, **no se tiene en cuenta la dosis de radioterapia administrada**, a pesar de haberse confirmado su implicación en el control de la enfermedad. Teniendo en cuenta estas dos consideraciones, en el año 2000, Kattan desarrolló unos nomogramas para el cálculo de la probabilidad de recidiva bioquímica en pacientes con cáncer localizado tratados con radioterapia. Estos nomogramas se elaboraron a partir de los resultados de más de 1000 pacientes tratados con radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D)

en el *MSKCC* entre 1988 y 1998. Los parámetros clínicos que se incluyen son el estadio, PSA, grado de Gleason, la realización o no de hormonoterapia neoadyuvante y la dosis administrada. Estos nomogramas han demostrado ser más precisos que otros nomogramas previos, con un error máximo para el cálculo la supervivencia libre de progresión a 5 años dentro del 10%. Los resultados obtenidos han sido validados por el grupo de *Cleveland Clinic* sobre 1030 pacientes.

Estos nomogramas pueden obtenerse en la dirección electrónica www.nomogram.es y utilizarse libremente. El programa puede incorporarse al propio ordenador del facultativo o en la agenda electrónica. (*Palm Pilot*).

2.9 OPCIONES TERAPÉUTICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO SEGÚN EL ACTUAL “ESTADO DEL ARTE”

Los tratamientos curativos del cáncer de próstata localizado actualmente aceptados son la prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia. La ausencia de estudios prospectivos randomizados que comparen los resultados obtenidos con estos tres tratamientos hace que sus indicaciones se basen en estudios comparativos retrospectivos con estratificaciones según factores pronósticos conocidos utilizando análisis actuariales.

En algunos casos concretos se puede contemplar la hormonoterapia o la observación armada como opciones de manejo del paciente. Otros tratamientos que parecen ser efectivos en el control de la enfermedad son la crioterapia, los ultrasonidos de alta frecuencia (HI-FU) o la radiofrecuencia intersticial, aunque no están ampliamente aceptados o carecen de un seguimiento adecuado.

2.9.1 Prostatectomía radical

Actualmente, la prostatectomía radical sigue siendo el tratamiento de elección del cáncer de próstata localizado. En Estados Unidos aproximadamente el 50% de los pacientes escogen como tratamiento la prostatectomía radical y en general estos hombres son más jóvenes y gozan de mejor salud que los pacientes que escogen radioterapia (Bubolz, 2001).

La prostatectomía radical ofrece excelentes resultados en los pacientes con cáncer de próstata confinado en la glándula prostática o en el tejido periprostático inmediato. En un ensayo elaborado por múltiples centros, se obtuvo una supervivencia causa específica a 10 años después de prostatectomía radical del 94%, 80% y 77% para los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente (Gerber, 1996).

Otros estudios en los que se han valorado los resultados en función del control de PSA postcirugía han mostrado una probabilidad actuarial a 10 años de mantener el valor de PSA indetectable del 10-80% (Han, 2001; Hull, 2002). Se determinaron el estadio, el volumen tumoral y el Gleason como los factores asociados al éxito de la prostatectomía radical.

En un análisis de 2402 pacientes con cáncer de próstata estadios T1-T2, en el que se evaluaron los resultados según intención de tratar con prostatectomía radical, se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad del 84%, 74% y 66% a los 5, 10 y 15 años respectivamente (Han, 2001). La probabilidad de recidiva aumentaba en función del estadio, el Gleason y el PSA pretratamiento. Otros autores han presentado resultados similares (Hull, 2002; Zincke, 1994; Catalona, 1998).

La realización de la prostatectomía radical retropúbica ofrece respecto a la prostatectomía perineal, la ventaja de poder realizar una linfadenectomía en el mismo acto operatorio. Algunos trabajos han determinado un riesgo de afectación ganglionar de 2% en los pacientes con tumores de bajo riesgo y sugieren que en este grupo de pacientes no estaría indicada la linfadenectomía (Heidenreich, 2002). No obstante, un estudio cooperativo sugirió la capacidad curativa de la linfadenectomía asociada a prostatectomía radical (Messing, 1999). En este estudio, la realización de prostatectomía radical con linfadenectomía en pacientes con mínima afectación ganglionar, resultó en un control bioquímico a 5 años del 20%.

La prostatectomía radical vía laparoscópica se basa en un abordaje retropúbico y parece que ofrece la ventaja de un postoperatorio más corto que la cirugía abierta (Guillonau, 2001).

Un 14%-35% de los pacientes necesitarán un segundo tratamiento después de la prostatectomía dentro de los 2-5 años posteriores a la prostatectomía (Koppie, 2001; Grossfeld, 1998; Lu-Yao, 1996). La tasa de detección de recidiva local con biopsia transrectal es del 38%-55%. Un tercio de estos pacientes requieren múltiples biopsias antes de obtener una biopsia positiva para tumor.

El creciente número de prostatectomías realizadas ha contribuido a mejorar los resultados quirúrgicos y disminuir la toxicidad. A partir del análisis de series con un número importante de pacientes, se ha estimado que la pérdida de sangre peroperatoria oscila entre 600-1400 ml (Eastham, 1996). Otras complicaciones posibles durante la intervención también han disminuido según los resultados de las series más recientes, incluyendo la lesión rectal (< 1%), trombosis venosa profunda (1.1%), tromboembolismo pulmonar (1.3%), infección de la herida (1.59%), linfocela (3.4%), pérdida de fluidos por exudado prolongada (0.6%), muerte intraoperatoria (0.3%) (Lerner, 1995; Dillioglulil, 1997; Andriole, 1994).

Entre las complicaciones tardías se incluye la estenosis de la anastomosis. La aparición de esta complicación ha disminuido notablemente gracias a modificaciones de la técnica quirúrgica. Su incidencia oscila entre 3% a 9% (Lerner, 1995; Dillioglulil, 1997; Andriole, 1994). Los factores de riesgo para la aparición de estenosis de la unión son la RTU prostática previa, sangrado excesivo y extravasación de orina (Surya, 1990). Habitualmente, los pacientes responden bien a la dilatación simple aunque, en algunos casos, requieren de forma periódica la realización de dilataciones o una incisión.

La incidencia de incontinencia varía ampliamente dependiendo de la población, la época del tratamiento, el cuestionario utilizado y de la definición estricta de incontinencia. Según los datos del *Medicare*, la incidencia de incontinencia de los pacientes operados en la década de los 80 era del 31% (Fowler, 1993). Algunos resultados publicados más recientemente, indican incontinencia del 10% (Eastham, 1996; Walsh, 2000). Puede esperarse una mejoría de la incontinencia durante los 2 primeros años.

La preservación de la potencia sexual varía notablemente cuando se comparan los resultados de los centros con gran experiencia (> 60%) con los obtenidos a partir de encuestas poblacionales (< 30%) (Fowler, 1993; Walsh, 2000; Rabbani, 2000). Los factores de riesgo de la disfunción eréctil incluyen la edad, función sexual previa a la cirugía, estadio y grado de resección de las bandeletas neurovasculares, que probablemente deben resecarse para asegurar la radicalidad de la exéresis aunque ello signifique la pérdida de capacidad eréctil (Quinlan, 1991; Catalona, 1999). Se puede esperar una recuperación de la potencia en los dos años siguientes a la prostatectomía. El uso de agentes orales como el sildenafil pueden ser muy efectivos en aquellos casos en los que no se hayan resecado las dos bandeletas neurovasculares (Zippe, 1998).

2.9.2 Radioterapia externa

2.9.2.1 Esbozo histórico

La mayoría publicaciones a largo plazo de la radioterapia externa en el tratamiento del cáncer de próstata se basan en series de pacientes tratados durante la década de los 70-80. En esta época, se procedía a un estadiaje de la enfermedad basado en la clínica y el tacto rectal. La planificación del tratamiento se realizaba mediante radiografías simples con ayuda de contraste intravesical e intrarrectal. Se utilizaban campos de tratamiento con unos límites estandarizados y sólo podía obtenerse el estudio dosimétrico en 1 plano. Posteriormente, con la aparición de la tomografía computerizada (TC), se han podido reconstruir los campos utilizados y se ha comprobado que los tumores localmente avanzados no quedaban adecuadamente tratados. Con la información obtenida a partir de la TC y la aparición de los bloques de *cerrobend*, surgió lo que constituiría lo que se conoce como **RT convencional**. Los pacientes eran tratados con campos individualizados, recibían tratamiento en pelvis mediante 4 campos, 2 campos AP-PA y dos laterales y opuestos, con protección de la pared posterior del recto, esfínter anal, intestino delgado y vejiga. Se utilizaban fraccionamientos de 1.8-2Gy, 5 días por semana hasta alcanzar una dosis de 45-50 Gy. Posteriormente se realizaba un tratamiento de sobredosis de la próstata y las vesículas seminales, mediante una técnica rotatoria o bien continuando con una técnica de 4 campos, con igual fraccionamiento y una dosis de 15-20 Gy. Así pues, las dosis convencionales administradas en el cáncer de próstata oscilaban entre 65-70 Gy.

En la década de los 60, Takahashi y Umegaki desarrollaron el primer sistema de terapia conformacional (Takahashi 1965). Posteriormente con los trabajos de Abe et al en 1987 surgió el primer TC-simulador, incorporando las imágenes de la TC a un sistema de planificación tridimensional (Nishidai, 1990). En este mismo año, investigadores de la Universidad de Michigan trataron los primeros pacientes con cáncer de próstata con técnicas de **radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D)**. Lichter, Frass, Ten

Haken exploraron las posibilidades de la RTC-3D y promovieron el primer estudio prospectivo de escalada de dosis en el tumor de próstata estadio C (McShan, 1990; Ten-Haken 1989; Sandler, 1992; Lichter, 1995). En el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)* trataron su primer paciente en 1988 (Leibel, 1991) y en 1989 iniciaron este tratamiento en el *Fox Chase Cancer Center (FCCC)* (Hanks, 1997).

Desde la aparición de la RTC-3D, los tratamientos con RT han evolucionado persiguiendo 2 objetivos: disminuir la toxicidad, gracias a la posibilidad de una planificación de campos de irradiación más pequeños, adaptados al volumen tumoral y aumentar el control local con la escalada de dosis, hasta llegar a la conformación dinámica de la geometría y de la intensidad del haz de irradiación, lo que constituye la **RT con modulación de la intensidad del haz** o *Intensity Modulated radiotherapy (IMRT)*.

De forma paralela a esta evolución tecnológica de los tratamientos con radioterapia, encontramos una evolución en la forma de comunicar los resultados obtenidos con radioterapia en el cáncer de próstata. Al evaluar los resultados de la RT convencional se ha de diferenciar entre aquellas series de pacientes tratados antes de la era del PSA y los resultados obtenidos teniendo en cuenta este marcador tumoral. Las series con seguimiento más largo valoran el control local atendiendo a criterios clínicos y el tacto rectal, y suelen comunicar sus resultados en función del estadio clínico.

En las series más actuales, en las cuales ya se incorpora la determinación de PSA, el éxito del tratamiento viene determinado por el control clínico y bioquímico. El control bioquímico surge como un método eficaz para valorar resultados de forma precoz, adelantándose al fallo clínico y permitiendo hacer modificaciones en los ensayos terapéuticos sin la necesidad de tener que esperar muchos años. Se comunican resultados en función de unos factores pronósticos y de unos grupos de riesgo que derivan de la combinación de estos factores, como ya hemos comentado previamente (página 30). Sin embargo, este método de valoración tiene 2 limitaciones básicas:

1. El fallo bioquímico no permite diferenciar entre un fallo local o a distancia.
2. Existe una gran variabilidad en la definición de fallo bioquímico en las diferentes series publicadas que dificulta la comparación de resultados.
3. Si se asocia hormonoterapia se pierde la utilidad del PSA como marcador de respuesta.

2.9.2.2 Tratamiento del cáncer de próstata localizado con Radioterapia convencional

De acuerdo con las series publicadas en las últimas 3 décadas, el control clínico (sin considerar el valor de PSA) local a 10 años del cáncer de próstata localizado tratado con RT convencional oscila entre 85%-96% para los estadios T1-T2 y entre 58%-65% para los estadios T3-T4 (Pérez, 1993).

En las siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos por diferentes autores.

Tabla 6. Supervivencia con radioterapia convencional: pacientes con cáncer de próstata estadio T1b y T2.

	Nº de pacientes por Estadio			Supervivencia (%)		
	T1b	T2	T1b-T2	5 años	10 años	15 años
Aristizabal 1984	17	101		100 82	(100) (65)	
Asbell 1988	84	361		79 (66) 79 (66)	60 (45) 60 (45)	
Bagshaw 1990	308	218		85 (90) 83 (87)	65 (70) 55 (65)	40 (65) 35 (50)
Forman 1986			113	(63)		
Hanks 1993	116	415		85 (74) 75 (53)	63 (52) 46 (34)	
Hanks 1998	84	312		86 74 (56)	64 43 (27)	22 (15)
Hanks 1991			104	96 (87)	86 (63)	
Harisiadis 1978	13	25		88 87		
Kurup 1984	24	65		(95)	(76)	
Perez 1993	48	252		85 (78) 82 (76)	70 (60) 65 (56)	
Rangala 1982	10	25		100 (56) 90 (59)		
Rosen 1984	25	85		96 (84) 77 (68)	80 (68) 43 (60)	
Rounsaville 1987	37	50		81 (82) 84 (71)	67 (69) 53 (52)	
Sagerman 1989	34	100		91 (77)	86 (72)	
Shiple 1988	307			85 (85)	66 (70)	50
Zagars 1988	32	82		74 (90) 93 (89)	68 70 (85)	
Zietman 1993		164		94 (92)	66 (70)	(52)

SVG: nº libres

SVLE: nº entre paréntesis

Tabla tomada de Pérez et al. Cancer 1993;72:3156-3173.

Tabla 7. Supervivencia con radioterapia convencional: pacientes con cáncer de próstata estadio T3.

	Supervivencia (%)			
	Pacientes (N)	5 años	10 años	15 años
Aristizabal 1984	82	60		
Bagshaw 1990	385	68 (70)	38 (50)	20 (35)
DelRegato 1993	372	66 (77)	38 (63)	17 (50)
Forman 1986	125	(45)		
Hanks 1993	296	56 (38)	32 (26)	23 (17)
Hanks 1988	503	70	38	
Harisiadis 1978	112	58	35	
Neglia 1977	97 (C1) 53 (C2)	72 59		
Perez 1993	412	65 (58)	42 (38)	
Rangala 1982	93	78 (69)		
Rosen 1984	88	61 (53)	35 (35)	
Rounsaville 1987	140 (C1) 12 (C2)	63 (67) 32 (0)	42 (44) 11 (0)	
Zagars 1987	551	72 (59)	47 (46)	27 (40)

SVG: nº libres

SVLE: nº entre paréntesis

(Tabla tomada de Pérez et al. Cancer 1993;72:3156-3173)

En general, los resultados obtenidos a largo plazo en los estadios T1-T2a son comparables a los obtenidos con prostatectomía radical y las curvas de supervivencia que se derivan de estos resultados son superponibles a las generadas a partir de las tablas de supervivencia según la edad de hombres sanos (Bagshaw,1992).

Se debe ser cauto al considerar los resultados que hacen referencia al control local, (habitualmente basados en la clínica del paciente y del TR) y tener en cuenta estudios de la década de los 90 , como por ejemplo el publicado por el grupo de Standford, (Prestidge, 1992) en el que se analiza el porcentaje de biopsias positivas en pacientes clínicamente libres de enfermedad. En este estudio, se practicaron biopsias postirradiación en 203 pacientes (estadios T1-T3) sin evidencia de enfermedad; la biopsia fue positiva para tumor en 139 pacientes (68%) (Prestidge, 1992), lo que demuestra el alto porcentaje de pacientes con enfermedad subclínica persistente.

Algunos autores han considerado que los resultados obtenidos con cirugía y radioterapia son comparables durante los primeros 10 años de seguimiento y que, a partir de este momento, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SVLE) y de la supervivencia global (SG) decae rápida y selectivamente en el grupo de pacientes tratados con radioterapia. Evidentemente, esta afirmación es difícil de mantener si se tienen en cuenta los sesgos de selección de los pacientes concernientes a edad, patología asociada y factores pronósticos más favorables en las series quirúrgicas. Además, existen datos publicados que indican igual supervivencia a 15 años para tumores estadio T2a tratados tanto con radioterapia como con cirugía (Eastham, 1997; Hahn, 1996).

En un estudio publicado por Hanks (1991) se comunicaron los resultados obtenidos en 104 pacientes con cáncer de próstata estadio T1b-T2 (se les realizó linfadenectomía de estadiaje), tratados con radioterapia dentro del ensayo de la RTOG 77-06. Un 14% de los pacientes presentaron recidiva local y la SVLE, SVCE y SG a 10 años fue del 67%, 86% y 63% respectivamente (la SG generada a partir de las tablas de supervivencia era del 59%).

Los resultados obtenidos con RT convencional en los estadios localmente avanzados son significativamente menos favorables, con supervivencias globales del 67%, 40% y 20% a 5, 10 y 15 años respectivamente (Bagshaw, 1993). Para estos pacientes, la supervivencia está incuestionablemente afectada por otros factores como el grado de Gleason que determinan la presencia de micrometástasis.

Sin embargo, tampoco el control del tumor primario es satisfactorio con una incidencia de recidiva local detectada clínicamente en el 40% a 10 años para los estadios T3 (Pérez, 1993).

De los resultados obtenidos con radioterapia convencional se derivan una serie de conclusiones que marcarán el desarrollo y evolución de los tratamientos con radioterapia posteriores:

1. El grado Gleason y el estadio clínico son factores pronóstico de supervivencia.
2. Para los estadios T1-T2, los resultados obtenidos con radioterapia convencional son similares a los obtenidos con prostatectomía.
3. Las curvas de supervivencia obtenidas en pacientes con estadios T1-T2 tratados con radioterapia son equiparables a las curvas generadas a partir de las tablas de supervivencia de sujetos sanos, si bien, al analizar las curvas de control local, se aprecia un continuo descenso más allá de los 10 años.
4. Existe una relación directa entre el control local y la dosis administrada.
5. El control local de la enfermedad disminuye la probabilidad de diseminación a distancia.

6. El porcentaje de biopsias positivas después de irradiación radical es mayor cuanto más avanzado es el estadio clínico, sugiriendo la necesidad de aumentar la dosis por encima de 70 Gy en estos estadios.

La eficacia de la radioterapia como tratamiento radical empieza a cuestionarse cuando aparecen estudios en los que se valoran los resultados en función del control bioquímico con altos porcentajes de fallo bioquímico, no sólo en estadios T3-T4, sino también en estadios T1-T2. (Zietman, 1995). En un estudio retrospectivo en el que se analizan los resultados de 1044 pacientes con cáncer de próstata localizado (Zietman, 1995), estadios T1-T4, tratados con dosis medias de 68.4 Gy, la SVLE a 10 años fue del 65% para los estadios T1-T2a y la SVLFB, del 47% (valorado el fallo bioquímico como un PSA > 1 ng/ml). La SLFB a 10 años para los estadios T2b-c y T3-T4 fue del 29% y 18% respectivamente.

Kuban et al (1995) presentaron los resultados de 652 pacientes, de los cuales 145 tenían determinación de PSA previa al tratamiento. Cuando se compararon los resultados según SVLFB con la supervivencia libre de recidiva clínica (SVLEC) se obtuvo una diferencia negativa del 10-16% a los 5 años y que aumentaba a 15-39% a los 15 años.

Por otra parte, la publicación de algunos estudios en los que se evaluó la respuesta de la radioterapia mediante la realización de biopsias prostáticas a los 12-24 meses de su finalización parecía apoyar la idea de que la radioterapia controlaba la enfermedad durante un tiempo (Crook, 1995)

2.9.2.3 Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC-3D y escalada de dosis

A partir de los resultados comunicados por diferentes grupos y teniendo en cuenta las variables que se confirman como factores pronóstico, se ha intentado establecer unos grupos de riesgo, que permitan comparar los resultados entre diferentes series y optimizar el tratamiento para cada grupo (página 30).

Tras la introducción del PSA en la década de los 80, surgen múltiples estudios que confirman su utilidad como factor pronóstico, con lo cual se convierte en el objetivo principal para el análisis de resultados. Se define el fallo bioquímico como un paso que se anticipa en varios años al fallo clínico y que, por lo tanto, permite comparar resultados de forma precoz.

A continuación comento los diferentes resultados publicados por varios grupos pertenecientes a centros de referencia en el tratamiento del cáncer de próstata con radioterapia en los que se confirma el beneficio de la escalada de dosis.

El grupo del *Fox Chase Cancer Center (FCCC)* (Hanks, 1997) confirmó un aumento significativo del control bioquímico a 3 años para aquellos pacientes con PSA inicial > 10 ng/ml que son tratados con dosis superiores a 71.5 Gy, estando libres de progresión bioquímica un 71% de los pacientes frente a un 39% de los pacientes tratados con dosis inferiores ($p= 0.002$). En el estudio multivariante que analiza los factores que afectan la SVLFB, el PSA inicial, el grado de Gleason, el estadio y la dosis presentaron valor estadístico cuando se analizaron todos los pacientes conjuntamente. El Gleason dejó de

presentar significación estadística cuando se analizaron los pacientes con PSA > 10 ng/ml.

Este mismo autor propuso 3 grupos de pacientes en función del PSA inicial: PSA ≤ 10 ng/ml, PSA 10.1-20 ng/ml y PSA > 20 ng/ml (Hanks, 2000). Para cada grupo se estableció un subgrupo favorable (estadio T1-T2, Gleason ≤ 6 y ausencia de invasión perineural) y un subgrupo desfavorable (estadio T2b-T3 y/o Gleason 7-10 y/o presencia de invasión perineural). El estudio multivariante estableció la dosis como un factor independiente predictivo de control bioquímico. Cuando se analizó la probabilidad a 5 años de mantenerse libre de progresión bioquímica en función de la dosis recibida (73 Gy versus 78 Gy), obtuvo un beneficio del 15-43% para el grupo tratado con la dosis más alta; esta diferencia era estadísticamente significativa para todos los grupos excepto en el caso de los pacientes con PSA < 10 ng/ml favorable y en el de los pacientes con PSA > 20 ng/ml desfavorable (Hanks, 2000).

En una actualización de los resultados (Hanks, 2002) de 232 pacientes con tumores estadio T1-T4 tratados con RTC-3D, con una dosis media de 74 Gy (67-81 Gy) y con un seguimiento de 8-12 años, se obtuvo un control bioquímico actuarial de 55% y 48% a 5 y 10-12 años respectivamente. La dosis administrada resultó un factor pronóstico independiente para todo el grupo de pacientes. Para el grupo de pacientes con PSA < 10 ng/ml, el control bioquímico a 8 años fue del 78% y 62% para el subgrupo de características favorable y desfavorable respectivamente. En el grupo con PSA entre 10-20 estos resultados fueron del 56% y 44%. Para los pacientes con PSA > 20 ng/ml, sólo un 14% de pacientes mantenían la respuesta bioquímica a 8 años. En ninguno de los grupos se produjo recidiva bioquímica más allá de los 8 años, sugiriendo este dato la curación de la enfermedad. Los autores comunicaron un beneficio claramente significativo al aumentar la dosis en el grupo de pacientes con PSA entre 10-20 ng/ml, aumentando el control bioquímico de un 19% a un 84% cuando se compararon los pacientes de este grupo que se trataron con dosis < 71.5 Gy y los pacientes tratados con dosis > 75.75 Gy (p= 0.0003).

En el año 2000 se publicaron los resultados de un estudio Fase III llevado a cabo por el grupo del *M.D. Anderson Cancer Center (MDACC)* (Pollack, 2000) en el que 301 pacientes con tumores de próstata estadios T1-T3 recibieron, previa randomización, una dosis de 70 Gy (150 pacientes) o una dosis de 78 Gy (151 pacientes). Con un seguimiento medio de 40 meses se obtuvo un control bioquímico del 69% vs 79% para el grupo tratado con 70 Gy y 78 Gy respectivamente, con una significación estadística marginal. El grupo de pacientes que claramente se benefició de este aumento de 8 Gy fueron los pacientes con PSA > 10 ng/ml, que presentaron un control bioquímico de 48% versus 75% a favor del grupo tratado con 78 Gy (p = 0.011). Un dato remarcable es que sólo 16 pacientes tenían un PSA > 20 ng/ml, pues este grupo de pacientes recibían tratamiento combinado con hormonoterapia y radioterapia de acuerdo con el protocolo asistencial del Centro.

Una actualización de estos resultados con un seguimiento medio de 60 meses (Pollack, 2002) mostró que un 64 % de los pacientes tratados con una dosis de 70 Gy seguían libres de recidiva bioquímica frente a un 70% de los pacientes tratados con 78 Gy (p = 0.03). Esta diferencia seguía siendo más notable en el grupo de pacientes con PSA > 10 ng/ml, con un 62% del grupo tratado con 78 Gy libres de progresión bioquímica frente a un 43% en el grupo tratado con 70 Gy (p = 0.01). No pudieron detectarse diferencias en

la supervivencia global, pero sí menor incidencia de metástasis en el grupo tratado con mayor dosis, con una supervivencia libre de metástasis a 6 años del 98% frente a un 88% en el grupo que recibieron 70 Gy ($p= 0.056$).

El grupo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* publicó un estudio en el que presentaron los resultados de 743 pacientes tratados con RTC-3D con dosis comprendidas entre 64.8-81 Gy, con incrementos de 5.4 Gy como parte de un estudio fase I. (Zelevsky, 1998). En este estudio se definió como respuesta alcanzar un PSA < 1 ng/ml y también se valoraron los resultados de la biopsia realizada a más de 2.5 años del fin de la radioterapia. El control bioquímico actuarial a 5 años fue del 85%, 65% y 35% para el grupo de bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto respectivamente (se definió el grupo de bajo riesgo aquel con un tumor de próstata estadio T1-T2a, Gleason ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/ml; riesgo intermedio cuando superaba en un criterio al grupo de bajo riesgo y riesgo alto cuando superaba en 2 o más criterios). No se observó beneficio en la escalada de dosis para el grupo de riesgo bajo. En el grupo de riesgo intermedio, los pacientes que fueron tratados con una dosis < 70.2 Gy presentaron un control bioquímico del 55% frente a un 78% en el grupo tratado con una dosis > 75.6 Gy ($p = 0.03$). Sólo en un 7% de los pacientes tratados con dosis de 81 Gy la biopsia fue positiva, comparado con los pacientes que recibieron dosis de 75.6 Gy, 70.2 Gy, y 64.8 Gy, en los que el porcentaje de biopsias positivas fue del 48%, 45% y 57% respectivamente ($p < 0.005$).

En un estudio posterior, el mismo autor presenta los resultados de 1039 pacientes tratados en protocolo de escalada de dosis, 224 de los cuales fueron tratados con IMRT. (Zelevsky, 2001). El rango de dosis administrada osciló entre 64.8Gy-86.4 Gy, con un seguimiento medio de 5 años. El control bioquímico para el grupo de bajo riesgo fue del 77% versus 90% cuando se estratificaron los pacientes según dosis de 64.8-70.2 Gy versus 75.6-86.4 Gy ($p = 0.05$). En el grupo de riesgo intermedio y riesgo alto el control bioquímico a 5 años fue del 50% versus 70% y 21% versus 47% respectivamente para los dos rangos de dosis previamente descritos ($p = 0.001$ y 0.002). A diferencia de otros resultados, este autor obtuvo beneficio en la escalada de dosis para todos los grupos de riesgo.

Recientemente se han publicado los resultados obtenidos en 772 pacientes tratados con dosis de 81-86.4 Gy, mediante técnicas de irradiación con intensidad modulada. (Zelevsky, 2002). La SVLFB a 3 años fue del 92%, 86% y 81% para el grupo de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente.

En un estudio en el que participaron varios centros franceses (Bey, 2000) se presentaron los resultados de 164 pacientes tratados en 5 instituciones según un protocolo de escalada de dosis de 66 Gy a 80 Gy. Un 50% de los pacientes que recibieron una dosis de 66-70 Gy alcanzaron un PSA nadir ≤ 1 ng/ml vs un 90% de los pacientes tratados con dosis 78-80 Gy.

El grupo de *Cleveland* analizó los resultados obtenidos en 1041 pacientes con tumores de próstata estadios T1-T3, tratados con dosis que oscilaban entre 57.6 Gy y 78 Gy, con una media de 71.9 Gy (Kupelian, 2000). Para todo el grupo, la SVLFB a 5 años fue del 61%. Cuando se analizaron los resultados en función de la dosis administrada, el grupo de pacientes tratados con dosis < 72 Gy presentó un SVLFB a 5 años del 55%, mientras que

en el grupo tratado con dosis ≥ 72 Gy fue del 87%. Cuando se realizó esta misma estratificación según dosis de 72 Gy en los pacientes con tumores T1-T2, la SVLFB a 5 años fue del 57% para el grupo tratado con menor dosis frente a 92% para el grupo tratado con dosis ≥ 72 Gy ($p < 0.001$).

Con el fin de evaluar el efecto de la dosis de radioterapia externa en la SVCE y SG, se analizaron los resultados obtenidos en 1465 pacientes con cáncer de próstata localizado que formaban parte de 4 estudios fase III de la *RTOG*. (Valicenti,2000) La dosis media administrada fue de 68.4 Gy (60-78 Gy) y presentaban un seguimiento medio de 8 años. El estudio multivariante reveló el grado de Gleason como factor pronóstico independiente de la SVCE y SG. La SVCE a 10 años fue del 85%, 79%, 62% y 43% para los pacientes con tumores Gleason 2-5, 6, 7 y 8-10 respectivamente. Un aumento de la dosis se asoció de forma significativa a un aumento de la SVCE y SG, en aquellos pacientes con tumores con Gleason 8-10 ($p < 0.05$); presentaban una disminución de la probabilidad de morir de su cáncer de próstata del 29% y una disminución de la mortalidad global del 27% ($p < 0.05$).

Recientemente se han publicado los resultados obtenidos por el grupo de *Michigan* (Symon, 2003) que trataron 1473 pacientes con cáncer de próstata estadio T1-T4, con una dosis de 71.78 ± 4.31 Gy (60-80.4 Gy), con un seguimiento medio de 41.3 meses. Este grupo consideró el grupo de riesgo bajo como T1-T2, Gleason ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/ml; riesgo intermedio: T1-T2 con Gleason 7 o PSA $< 10-20$ ng/ml; riesgo alto: estadio T3-T4 y/o PSA > 20 ng/ml y/o Gleason ≥ 8 . Del total, un 26.8 % de pacientes presentaron fallo bioquímico. Ajustando la dosis como variable continua, se obtuvo un riesgo de presentar fallo bioquímico de 2.03 ($p < 0.001$) para el grupo de riesgo intermedio y un riesgo del 5.16 ($p < 0.0001$) para el grupo de riesgo alto comparado con el grupo de bajo riesgo. Para el grupo de riesgo intermedio, un aumento en la dosis de 1 Gy se asociaba con una disminución de un 8% de la probabilidad de presentar fallo bioquímico ($p = 0.01$). Este efecto no pudo demostrarse para el resto de grupos ni tampoco se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre dosis y supervivencia global. Cuando se analizó separadamente el grupo de pacientes tratados en el período 1996-2000 y fueron estratificados en función de haber recibido una dosis < 6 ó ≥ 77 Gy, se apreció que los pacientes con dosis < 77 Gy tenían aproximadamente 7.5 veces más riesgo de presentar fallo bioquímico (OR: 0.13; $p = 0.047$).

De todos los estudios presentados hasta ahora, sólo el grupo del *MSKCC* ha podido establecer un beneficio de la escalada de dosis para el grupo de riesgo bajo. Algunos autores han intentado establecer cuál sería la mínima dosis con la que deberían tratarse los pacientes con tumores de bajo riesgo. En un estudio publicado por el grupo de Boston (Hurwitz, 2002), en el que se revisaron retrospectivamente 264 pacientes con tumores de próstata de bajo riesgo tratados con dosis entre 61-73 Gy, obtuvieron una SVLFB a 5 años del 89.9% para el grupo de pacientes tratados con dosis ≤ 65 Gy, sin poder demostrar una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes tratados con dosis ≥ 66 Gy.

Por otra parte, el grupo de *Cleveland* (Kupelian, 2001) estudió la asociación entre dosis y SVLFB a partir de los resultados de 292 pacientes con tumores de riesgo bajo. La SVLFB a 5 y 8 años para el grupo de pacientes tratado con dosis < 72 Gy fue del 77 %

versus el 95% para dosis ≥ 72 Gy ($p = 0.01$). No se obtuvieron diferencias significativas cuando se compararon los resultados obtenidos con dosis de 74 Gy vs 78 Gy (94% vs 96%; $p = 0.90$). Este grupo sugirió que los pacientes con factores de buen pronóstico deberían ser tratados como mínimo con dosis de 74 Gy.

En el *FCCC*, a pesar de no haber podido demostrar un beneficio significativo en la escalada de dosis por encima de 70 Gy en el grupo con PSA < 10 ng/ml y características favorables, continúan prescribiendo dosis de 76 Gy (dosis mínima 72 Gy), de acuerdo con su protocolo asistencial (Hanks, 2002). Estos autores consideran que probablemente no pudo detectarse un beneficio en la escalada de dosis para este grupo debido al bajo número de pacientes con estas características tratados con dosis < 70 Gy (sólo 23 pacientes).

Tabla 8. Resumen de las series de radioterapia con escalada de dosis que demuestran un aumento de los resultados obtenidos.

Series	Dosis	Control de PSA	Grupo de pacientes beneficiado
MSKCC	>81 Gy vs 75.6 Gy vs < 75.6 Gy	98% vs 81% vs 59% 87% vs 60% vs 42% 70% vs 42% vs 21%	Riesgo bajo Riesgo intermedio Riesgo alto
FCCC	73 Gy vs < 78 Gy	Aumento del 22-40%	Todos excepto PSA < 10 favorable PSA > 20 desfavorable
MDACC	70 Gy vs 78 Gy	62% vs 43%	PSA > 10
Cleveland	>72 Gy vs < 72 Gy	87% vs 55%	Según PSA, Gleason, estadio
Michigan	71.78 Gy \pm 4.31 Gy	Aumento del control bioquímico del 8% por cada Gy.	Riesgo intermedio
Bey (Grupo Francés)	66-70 Gy vs 78-80 Gy	90% vs 50%	Riesgo intermedio
Valicenti	60-78 Gy	Disminución en un 29% de la muerte por cáncer de próstata	Gleason 8-10

La realización de **estudios multicéntricos** que incluyen un número elevado de pacientes han confirmado el valor de la escalada de dosis y han permitido realizar estratificaciones según factores pronósticos con el objetivo de establecer el tratamiento óptimo para cada grupo de riesgo.

En este sentido, en el estudio en el que participan 6 centros americanos de referencia (Shipley, 1999), se revisaron los resultados de 1765 pacientes con tumor de próstata localizado, estadio T1-T2, tratados con radioterapia exclusiva. Las dosis administradas oscilaron entre 63-79 Gy con una dosis media de 69.4 Gy. El seguimiento medio fue de 4.1 años. La SVG, SVCE y SVLFB a 5 años fueron del 85%, 95.1% y 65.8% respectivamente. Los autores pudieron establecer 4 grupos de riesgo en función del PSA en el momento del diagnóstico (< 9.2, 9.2-19.7, 19.8-31.7 y >31.7), equiparables a los puntos de corte aceptados tradicionalmente: <10, 10.1-20, >20-30 y > 30. La SVLFB a 5 años para cada uno de estos grupos fue del 81%, 68%, 51% y 31%. Cuando se analizaron únicamente los casos de T1c, la SVLFB a 5 años fue del 76.7%; para los pacientes con PSA \leq 20 ng/ml fue del 87% mientras que para los pacientes con PSA > 20 ng/ml fue del 47% ($p < 0.001$). El PSA y el grado de Gleason fueron los dos factores pronóstico de SVLFB independientes. De 302 pacientes con seguimiento superior a 5 años y libres de enfermedad, sólo el 5% progresaron a fallo bioquímico entre el 5º y el 8º año.

Fiveash et al (2000), publicaron un estudio retrospectivo en el que se revisaron los resultados de 180 pacientes con tumores de próstata estadio T1-T4, Gleason 8-10, tratados con radioterapia por 3 instituciones. Con un seguimiento medio de 36 meses se obtuvo una SVG a 5 años del 67% y un control bioquímico del 62.5%. En el estudio multivariante global, el estadio T1-T2 versus T3-T4 fue el único factor predictivo de SVLFB estadísticamente significativo. En los estadios T1-T2, la dosis y el PSA diagnóstico fueron factores pronóstico de SVLFB independientes, con una SVLFB a 5 años del 64.9 % y 87.8 % para dosis < 70 Gy y 70-75 Gy respectivamente ($p = 0.02$) y del 58.7% y 89.7% para PSA < 10 ng/ml y \geq 20 ng/ml respectivamente ($p < 0.01$). En una de las conclusiones, los autores sugieren que aquellos pacientes con estadios T3-T4 y Gleason \geq 8 sean incluidos en ensayos de tratamiento de radioterapia combinada con nuevos tratamientos sistémicos.

En otro estudio multiinstitucional publicado recientemente (Kuban, 2003), se comunican los resultados a largo plazo de 4839 pacientes con cáncer de próstata localizado, estadio T1-T2, tratados en 9 instituciones con dosis \geq 60 Gy (60 Gy-78 Gy). La dosis media administrada en el grupo de pacientes tratados con dosis < 70 Gy fue de 67 Gy y en el grupo de pacientes tratados con dosis \geq 70 Gy fue de 72 Gy. La SVLFB para todo el grupo fue del 59% y 53% a 5 y a 8 años respectivamente. Para los pacientes tratados con dosis > 70 Gy fue de 61% y 55%. La época con mayor riesgo de presentar fallo bioquímico fue entre los 18 y 42 meses del fin de la radioterapia. A partir de aquí, el porcentaje de fallo bioquímico por cada año transcurrido oscila entre 3.5-4.5%, excepto para aquellos pacientes con Gleason 8-10 en que aumenta a un 6% por año.

El PSA, Gleason, estadio y el año de tratamiento se comportaron como factores pronóstico independiente de SVLFB. No se pudo demostrar un beneficio al aumentar

de 70 a 72 Gy en los pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo. Este beneficio fue más notable en el grupo de riesgo intermedio y en menor grado en el grupo de riesgo alto. A pesar de ello, casi un tercio de los pacientes de riesgo bajo tratados con las dosis y técnicas referidas experimentarán una recidiva bioquímica a 10 años y aproximadamente un 40-60% de los pacientes del grupo de riesgo intermedio y riesgo alto recidivarán a los 8 años a pesar de recibir dosis > 72 Gy.

Los resultados parecen ser equiparables a los estudios multiinstitucionales de series quirúrgicas.

El PSA nadir de 306 pacientes libres de fallo bioquímico a 5 años, osciló entre 0-3.5 ng/ml (media: 0.5 ng/ml). A 10 años, el valor medio de PSA de 77 pacientes sin evidencia de progresión bioquímica fue de 0.26 ng/ml. No pudo definirse un punto de corte de PSA a partir del cual definirla respuesta. Estos autores consideran muy importante el tiempo de seguimiento por el efecto retroactivo de la definición de fallo bioquímico según la definición aceptada por la ASTRO (1997).

2.9.2.4 Valoración de la respuesta a la Radioterapia

La evaluación de la respuesta del carcinoma de próstata a la radioterapia es motivo de debate. El establecimiento de la cifra de PSA “normal” después de un tratamiento con radioterapia por una parte y la determinación del PSA nadir asociado a una mejor supervivencia libre de enfermedad y la definitiva curación de la enfermedad por otra, han generado múltiples estudios.

Se ha podido comprobar que la radioterapia afecta la producción de PSA del tejido prostático normal y del tumoral, lo que origina una disminución del PSA total en sangre después de la irradiación. Un estudio en el que se practicó inmunohistoquimias en las biopsias prostáticas después de la radioterapia demostró que aquellas muestras libres de tumor marcaban PSA en un 53% de los casos, mientras que las muestras infiltradas por tejido neoplásico mostraban positividad para la tinción de PSA en todos los casos (Grob, 1994)

La irradiación prostática en pacientes tratados con radioterapia pélvica por presentar otros tipos de tumor (neoplasias de recto y vejiga), comportó una disminución del valor medio de PSA a 0.65 ng/ml respecto a 1.1 ng/ml que mostraba un grupo control ajustado por edad; el valor medio de PSA era para los pacientes tratados por neoplasia de próstata ≤ 0.5 ng/ml (Willett, 1994). En otro estudio más reciente del mismo grupo (Zietman, 1999) en el que se comparó el PSA postirradiación de 24 hombres con tumores de recto y vejiga tratados con radioterapia y el de 46 pacientes con tumores de próstata que recibieron radioterapia radical y estaban libres de enfermedad al cabo de 8-22 años, se pudo observar un PSA medio para ambos grupos ≤ 0.5 ng/ml; los autores del estudio sugerían que la recuperación de la función secretora de la glándula prostática no sería común después de los tratamientos con radioterapia.

La cantidad media de PSA que se detecta en sangre por gramo de tejido maligno es aproximadamente 10 veces mayor que la que se origina a partir de una cantidad equivalente de tejido sano (Stamey, 1987; Lepor 1994). Algunos estudios han

demostrado una fuerte correlación entre el volumen prostático previo al tratamiento y el valor de PSA después de la radioterapia, lo que sugiere que la fracción de tejido prostático benigno contribuye al valor del PSA postirradiación (Kaminski, 2002).

La resonancia magnética con espectroscopia es una prueba no invasiva capaz de distinguir áreas tumorales del epitelio prostático normal en función de las diferencias en el porcentaje de colina/citrato. La aplicación de esta técnica nos permitiría establecer un perfil metabólico basal previo al tratamiento, determinar áreas de alta actividad metabólica que podrían potencialmente beneficiarse de un aumento de dosis y, finalmente, serviría para monitorizar las respuesta al tratamiento (Crook, 2004).

a) PSA nadir como criterio de respuesta

Varios estudios han sugerido una asociación con significación estadística entre un determinado valor de PSA nadir después de radioterapia radical y la supervivencia libre de fallo bioquímico. Muchos de estos estudios coinciden en los resultados e indican y sugieren que un PSA nadir ≤ 1 ng/ml sería un valor de corte válido y que se comportaría como un factor pronóstico independiente de la supervivencia libre de fallo bioquímico, conjuntamente con otros factores pronóstico reconocidos como el PSA pre-tratamiento, el estadio y el grado de Gleason (Lee, 1996; Bagshaw, 1997; Kavadi, 1994; Roach, 1996; Stamey, 1993; Zietmann, 1995; Pérez, 2001)

El grupo del *Eastern Virginia Medical School* (Kuban, 1995), a partir de los resultados de 832 pacientes tratados con radioterapia radical y mediante un análisis en árbol de decisiones, pudieron identificar que en aquellos pacientes con un PSA nadir < 0.75 ng/ml, sólo un 14% presentaron fallo bioquímico, mientras que en el grupo de pacientes con PSA nadir > 3.75 ng/ml el 85% de los casos presentaron progresión bioquímica.

Otros autores también observaron que la mediana de PSA nadir de los pacientes libres de enfermedad era de 1 ng/ml, versus 2.3 ng/ml para el grupo con subsiguiente fallo bioquímico (D'Amico, 1995).

b) Intervalo entre la Radioterapia y PSA nadir

Para algunos autores el tiempo en alcanzar el PSA nadir después de la radioterapia constituye otro marcador indirecto de respuesta a la radioterapia. A partir de los resultados obtenidos del análisis de una serie de 1350 pacientes, el grupo de *Stanford* determinó que, los pacientes que alcanzaban el PSA nadir durante el primer año después de la radioterapia presentaban un riesgo relativo de presentar recidiva 18 veces mayor que el grupo que tardó más de 2 años (Bagshaw, 1997). Este parámetro resultó ser un factor predictivo de fallo bioquímico más potente que el valor absoluto de PSA nadir, el estadio, el valor del PSA en el momento del diagnóstico o el grado de Gleason.

El estudio efectuado por grupo del *FCCC* obtuvo unos resultados similares. En este trabajo se pudo determinar que los pacientes libres de fallo bioquímico tardaron el doble de tiempo en alcanzar el PSA nadir que el grupo que presentó fallo bioquímico (42.5 meses vs 17.5 meses) (Bagshaw, 1997)

Por el contrario, el grupo del *MDACC* a partir de la representación gráfica semilogarítmica de más de 6.200 valores de PSA obtenidos después de radioterapia, sugirió que el PSA nadir debería definirse como el mínimo valor conseguido durante los 12 primeros meses, pues prácticamente no se observaron descensos valorables de la cifra de PSA pasado el primer año (Bagshaw, 1997).

También se ha podido demostrar una asociación entre el PSA nadir y el tiempo libre de metástasis después de fallo bioquímico (Hanlon, 2002). La mediana de tiempo fue 64 meses entre el fallo bioquímico y la aparición de metástasis si se alcanzó un PSA nadir ≤ 1 ng/ml, 35 meses para valores de PSA nadir entre 1.1-2 ng/ml y de 14 meses para PSA nadir > 2 ng/ml.

Algunos autores han valorado el PSA nadir como el factor pronóstico más importante de supervivencia causa específica (Pollack, 2003).

Otros autores, como el grupo de *Stanford*, no han podido definir un nivel de PSA nadir con capacidad predictiva de presentar fallo bioquímico, pero a partir de los datos de 305 pacientes tratados con radioterapia radical pudieron observar que aquellos pacientes que conseguían alcanzar un PSA nadir ≤ 0.5 ng/ml, presentaban un riesgo actuarial de recidiva bioquímica a los 5 años del 19% frente a un 90% en el grupo de pacientes con PSA nadir ≥ 2 ng/ml (Bagshaw, 1997).

Los pacientes tratados con radioterapia pueden a menudo presentar elevaciones transitorias de PSA sin llegar a presentar un fallo bioquímico real. El grupo del *FCCC* estudió la importancia de este fenómeno (Hanlon, 2001), analizando la incidencia de estos aumentos de PSA (*bouncing PSA*) en una serie de 306 pacientes tratados con RTC-3D exclusivamente y observaron que este fenómeno ocurría en un tercio de los pacientes. El tiempo medio de aparición fue de 3 años tras el tratamiento, pudiendo detectarse hasta los 5 años del seguimiento. El control bioquímico a los 5 años de los pacientes con *bouncing PSA* fue del 52% frente al 69% para los pacientes que no lo presentaron, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0024$). Los pacientes con PSA al diagnóstico > 20 ng/ml y aquellos tratados con menores dosis (73 Gy vs 75 Gy) presentaron con más frecuencia elevaciones transitorias de PSA en su seguimiento.

Estos resultados contrastan con los publicados en pacientes tratados con braquiterapia, que si bien también puede presentarse este fenómeno en un tercio de los pacientes, no se ha podido demostrar una asociación entre *bouncing PSA* y la recidiva (Critz, 2000; Cavanagh, 2000).

c) Fallo bioquímico

Ante la imposibilidad de establecer un nivel de PSA nadir que discriminara el fracaso de la curación de un paciente después de un tratamiento con radioterapia, en 1996 tuvo lugar una reunión de consenso de la Asociación Americana de Radioterapia y Oncología (ASTRO). En esta reunión se estableció la definición de fallo bioquímico como sigue:

Se define el fallo bioquímico si en el seguimiento del paciente aparecen tres elevaciones consecutivas de PSA, después del PSA nadir. Se recomienda que las determinaciones de PSA se realicen cada 4 meses durante los 2 primeros años y a partir de aquí cada 6 meses y que se incluyan para su valoración aquellos pacientes con un mínimo de 2 años de seguimiento.

A la hora de valorar las consecuencias clínicas de esta definición conviene tener presente las siguientes circunstancias:

- El PSA nadir es un factor pronóstico potente, pero ningún valor absoluto de PSA es capaz de determinar con precisión el éxito de un tratamiento.
- Se escogieron 3 elevaciones consecutivas en vez de 2, para evitar el riesgo de asignar fallo bioquímico a pacientes con valores de PSA fluctuantes después de radioterapia. Debe establecerse la fecha del fallo bioquímico en el punto medio entre el PSA nadir y la primera elevación de las 3 elevaciones consecutivas.
- La definición de fallo bioquímico no debe considerarse como un marcador indirecto de progresión o supervivencia y no justifica el inicio de un tratamiento adicional a la radioterapia. Debe considerarse como un resultado precoz para la valoración de tratamientos en ensayos clínicos.

Diversos estudios han confirmado la utilidad práctica de la definición de fallo bioquímico propuesta por ASTRO y han comparado los resultados con otras definiciones alternativas, así como su respectiva correlación con el fallo clínico (Kattan, 2000; Thames, 2003; Taylor 2001; Pérez, 2001).

Respecto al primer punto de los anteriormente citados, algunos autores han valorado la supervivencia libre de fallo bioquímico de acuerdo con la definición ASTRO y la han comparado con la obtenida si consideraban el fallo bioquímico como un aumento del PSA por encima de 1 ng/ml, obteniendo una buena correlación (Pérez, 2001). Estos autores proponen esperar a tener un seguimiento de 10 años antes de poder establecer una asociación entre fallo bioquímico y fallo clínico.

A partir de los resultados de 615 hombres tratados con radioterapia exclusiva, el grupo del *FCCC* (Hanlon, 2002) ha podido establecer una asociación entre el valor del PSA nadir y la incidencia de metástasis y la supervivencia causa específica. Este grupo obtuvo una supervivencia libre de metástasis a los 8 años del 96% para un PSA nadir ≤ 1 ng/ml, del 89% para un PSA nadir 1.1-2 ng/ml y del 61% para un PSA nadir > 2 ng/ml ($p < 0.0001$). La supervivencia causa específica para el mismo grupo y para los mismos niveles de PSA nadir fue del 97%, 96% y 78% ($p < 0.0001$).

Con respecto al segundo punto conviene recordar que uno de los problemas que ofrece la definición de la ASTRO es la necesidad de esperar a que las 3 elevaciones consecutivas ocurran y entonces definir la fecha de fallo bioquímico en un tiempo pasado (el tiempo medio entre la fecha del PSA nadir y la fecha de la primera elevación de las tres elevaciones consecutivas del PSA) que puede ocasionar sesgos en la estimación del fallo bioquímico y obliga a aumentar el tiempo de seguimiento

antes de poder evaluar los resultados (Vicini, 1999; Connell, 1999). Por otra parte, si un considerable porcentaje de pacientes fuera censurado en los primeros años del seguimiento, el número “N” total de pacientes en el denominador sería mayor y el impacto del fallo individual menor. Algunos autores han sugerido que los pacientes con la primera elevación deberían ser censurados en ese momento y no esperar a las 3 elevaciones (Hanlon, 2000).

En este sentido, se publicó un trabajo en el que evaluaron los resultados de 1213 pacientes tratados con braquiterapia mediante implante permanente, de los cuales 331 pacientes recibieron hormonoterapia neoadyuvante (Kattan, 2000). Se calculó la supervivencia libre de recidiva según la definición ASTRO y se compararon los resultados con los obtenidos si se aplicaban dos modificaciones a la definición original: considerar tres elevaciones de PSA sucesivas, no necesariamente consecutivas, como fallo bioquímico y censurar a los pacientes que han iniciado elevación de PSA, aunque no cumplan la definición de fallo bioquímico en el momento que presenten la primera elevación, con la fecha de su último PSA. La última modificación permitió considerar todos los pacientes tratados sin tener que esperar un mínimo de 2 años de seguimiento.

Los autores concluyeron que:

1. Las modificaciones realizadas no mostraron diferencias significativas en los resultados.
2. Estas modificaciones permitían incluir en la evaluación de los resultados a todos los pacientes independientemente del tiempo de seguimiento.
3. Con esta estrategia se podrían valorar los resultados independientemente del tratamiento radical realizado (prostatectomía, radioterapia externa o braquiterapia), así como en pacientes que hayan realizado hormonoterapia neoadyuvante.

En un estudio multinstitucional, en el que se incluyeron 4.839 pacientes con tumores de próstata en estadios T1-T2, tratados con radioterapia externa exclusivamente, se validó la definición propuesta por ASTRO y se comparó con otras definiciones alternativas con el fin de estudiar si algunas modificaciones sobre la definición original podían mejorar la sensibilidad y especificidad a la hora de detectar fallos bioquímicos y su correlación final con el fallo clínico (Thames, 2003). Los autores establecieron una sensibilidad del 0.61 y una especificidad del 0.80 para la definición ASTRO, pero obtuvieron un aumento de la especificidad si se tenían en consideración los siguientes puntos:

1. Dos aumentos de PSA consecutivos, cada uno ≥ 0.5 ng/ml y establecer la fecha de fallo bioquímico retrospectivamente, de acuerdo con la definición de la ASTRO.
2. $PSA \geq PSA$ nadir absoluto + 2 ng/ml (entendiendo por PSA nadir absoluto el PSA más bajo durante todo el seguimiento) estableciendo la fecha del fallo bioquímico en el tiempo presente.

3. $PSA \geq PSA_{\text{ nadir corriente}} + 2 \text{ ng/ml}$ (entendiendo por PSA corriente el PSA más bajo previo al momento del PSA estudiado) estableciendo la fecha del fallo bioquímico en el tiempo presente.
4. $PSA \geq PSA_{\text{ nadir corriente}} + 3 \text{ ng/ml}$ (entendiendo por PSA corriente el PSA más bajo previo al momento del PSA estudiado) estableciendo la fecha del fallo bioquímico en el tiempo presente.

Estos autores también observaron que si se consideraba el fallo bioquímico en base a un valor de PSA nadir como valor de corte (0.2 ó 0.5 ng/ml), una gran proporción de pacientes se valoraban como fallo bioquímico sin que se asociara con fallo clínico. Es decir, que sería una forma de definir el fallo bioquímico con bajo valor positivo predictivo.

Pudieron comprobar que los pacientes del grupo de bajo riesgo que presentaban fallo bioquímico entre el segundo y el cuarto año después de la radioterapia, tenían un riesgo relativo de 1.8 de presentar fallo clínico respecto de los pacientes cuyo fallo bioquímico se determinaba durante los dos primeros años del seguimiento. En cambio, para los grupos de riesgo intermedio y riesgo alto, el riesgo de presentar fallo clínico disminuye a medida que aumenta el tiempo desde el tratamiento.

En otro estudio en el que se valoraron los posibles sesgos que presenta la definición de la ASTRO en pacientes con un seguimiento de 10 años (Coen, 2003), se concluyó que esta definición subestima el número de fallos cuando existen pocas determinaciones de PSA. Para intentar solucionar este problema, los autores propusieron que en esta situación se valore el fallo bioquímico si existe un valor de PSA igual a $PSA_{\text{ nadir}} + 2 \text{ ng/ml}$.

Con referencia a la tercera matización de la definición de la ASTRO es preciso puntualizar que cuando se estableció la definición de fallo bioquímico, se consideró su capacidad para predecir una subsiguiente elevación de PSA pero no la progresión clínica.

Diversos estudios han revelado la estrecha asociación entre el fallo bioquímico y la incidencia de metástasis (Traspasso, 1994; Fowler 1995; Hancock, 1995; Zagars, 1997; Jhaveri, 1999; Pound, 1999; Horwitz, 1998; Hanlon, 2002; Pollack, 2003).

Otros autores han podido establecer una correlación significativa entre fallo bioquímico y la probabilidad de morir por cáncer de próstata, ya sea utilizando la definición de fallo bioquímico propuesta por ASTRO (Horwitz, 1998), como otras definiciones empleadas por otros autores (Vicini, 2000; Kestin, 2002).

En la práctica asistencial diaria nos planteamos 2 cuestiones ante un fallo bioquímico:

-¿Se debe este fallo bioquímico a una persistencia o recidiva local o bien a que la enfermedad está diseminada?

-¿En qué casos debe tratarse un paciente que presenta fallo bioquímico?

El grupo de *Standford* evaluó la evolución de las cifras de PSA en 57 pacientes que precedían a la recidiva clínica y pudieron establecer una asociación entre el ritmo de progresión del PSA y el tipo de recidiva. Establecieron que cuando la pendiente obtenida de la representación logarítmica del PSA a lo largo del tiempo era de 0.3, el fallo bioquímico se asociaba a recidiva local, mientras que si el valor se aproximaba a 1 el fallo bioquímico se debía a diseminación a distancia ((Bagshaw, 1997).

En este sentido, en otro estudio en el que se valoraron los resultados de 727 pacientes con tumor de próstata estadio T1-T3, tratados con radioterapia exclusiva (Kestin, 2002), observaron que los pacientes que habían alcanzado un **valor de PSA ≥ 3 por encima del valor del PSA nadir**, presentaban una tasa de recidiva clínica superior a la de los pacientes en que se habían dado las 3 elevaciones consecutivas. De este último grupo, 9% progresaron clínicamente en los 6 meses siguientes a la tercera elevación, aumentando a 27% cuando se ampliaba el período de observación a 2 años. Por el contrario, cuando el PSA había superado en 3 puntos al PSA nadir, **la incidencia de progresión fue del 23% y 54% en los 6 meses y 24 meses subsiguientes** respectivamente; en los 5 años siguientes, el 96% de los pacientes progresaron clínicamente y 32% habían muerto por cáncer de próstata, frente a un 18% de los pacientes con tres elevaciones consecutivas

Diversas publicaciones han sugerido el potencial valor pronóstico del **tiempo de duplicación del PSA (PSADT)** después de un tratamiento radical, ya sea con prostatectomía radical (Patel, 1997; Pound, 1999; Roberts 2001) o con radioterapia (Lee, 1997; Sartor, 1997; Sandler, 2000) y se ha utilizado este parámetro para valorar la necesidad y el momento de inicio de un tratamiento hormonal después de un fallo bioquímico. Se ha estimado que ante un PSADT < 9 meses debería iniciarse un tratamiento hormonal y en el caso de que el PSADT fuera < 3.8 meses requeriría una acción inmediata (Hanks, 1993; D'Amico, 1993).

El grupo de la *Universidad de Michigan* (Sartor, 1997), a partir de la valoración de los resultados de 400 pacientes tratados con radioterapia pudo concluir que el factor pronóstico más potente de diseminación era el aumento rápido del PSA, incluso cuando se corrigieron los resultados en función de otros factores pronósticos. Este grupo sugirió utilizar el PSADT para intentar discernir entre fallo local o a distancia ante un fallo bioquímico. Para el grupo de pacientes que presentaron un PSADT > 12 meses la incidencia de recidiva local y a distancia fue del 6.5% y 0.6% respectivamente. Para los pacientes que presentaron un PSADT de 6-12 meses la incidencia de recidiva local y metástasis fue del 23.1% y 7.7% respectivamente. La incidencia de metástasis aumentó a 46% en aquellos pacientes con PSADT < 6 meses, con una incidencia de recidiva local del 16.2%.

Otro estudio del mismo grupo (D'Amico, 2003) demostró una asociación entre el PSADT y la muerte por cáncer de próstata. Este grupo obtuvo una tasa estimada a los 5 años de muerte por cáncer de próstata del 52% para los pacientes con PSADT ≤ 12 meses frente a un 10% para el grupo de pacientes con PSADT > 12 meses ($p = 0.007$).

El grupo del *FCCC* (Hanlon, 2002) demostró que el **PSA nadir** y el **PSADT** eran factores pronósticos independientes de diseminación después de fallo bioquímico. Con la combinación del PSA nadir y el PSADT postratamiento establecieron 3 grupos de riesgo de presentar metástasis después de fallo bioquímico. El grupo de bajo riesgo incluía pacientes con PSA nadir ≤ 1 ng/ml y PSADT ≥ 12 meses. Los pacientes que cumplían sólo 1 criterio constituyeron el grupo de riesgo intermedio y los pacientes que no cumplían ninguno de los criterios el grupo de alto riesgo. La ausencia de metástasis estimada a 5 años fue del 100% para el grupo de bajo riesgo, 79% para el grupo de riesgo intermedio y 66% para el grupo de alto riesgo ($p = 0.0025$). Los resultados demostraron que la administración precoz de hormonoterapia retrasaba la aparición de metástasis en el grupo de riesgo intermedio y alto. Estos autores concluyeron que aquellos pacientes de bajo riesgo de metástasis en función del PSA nadir y el PSADT después de fallo bioquímico no requerirían un tratamiento hormonal inmediato.

d) Valor de la biopsia de próstata después de la radioterapia

La incidencia de **biopsias de próstata** positivas después de un tratamiento con radioterapia reportado en la literatura varía entre 19%-93% (Leach, 1982; Cox, 1977; Kabalin, 1989; Egawa, 1992; Crook, 1993; Scardino, 1986; Forman, 1996; Prestidge, 1997; Zelefsky, 1998; Pollack, 2002). Esta variabilidad depende de diferentes factores tales como el método utilizado para biopsiar, la indicación y el momento de su realización.

Diversos estudios han demostrado una negativización progresiva de las biopsias a medida que aumenta el tiempo desde el fin de la radioterapia (Crook, 1993; Forman, 1996; Prestidge, 1997). En este sentido, un estudio realizado por la *Universidad de Ottawa* (Crook, 1995), mostró que de 67/479 pacientes tratados con radioterapia que presentaron tumor en la biopsia de próstata realizada a los 12-18 meses del tratamiento, todos presentaron espontáneamente ausencia de tumor al repetir la biopsia a los 28 meses post-radioterapia, sin haber efectuado ningún nuevo tratamiento. Cuando se realizaron tinciones para antígenos de proliferación nuclear y MIB-1, se apreció un resultado negativo en dos tercios de las biopsias consideradas como positivas, indicando la falta de viabilidad del tumor residual presente en las biopsias realizadas más precozmente tras el tratamiento (Crook, 1997).

Sin embargo, parece que si las biopsias se realizan a partir de los 3 años post-tratamiento, el porcentaje de biopsias positivas se mantiene constante (Babaian, 1995; Zelefsky, 1998).

El tacto rectal es una exploración poco fiable en el seguimiento del cáncer de próstata tratado con radioterapia, especialmente en aquellos pacientes con un tacto rectal normal antes del tratamiento (estadios T1c) y no parece existir una asociación significativa entre el tacto rectal y el resultado de una biopsia. Algunos autores han detectado presencia de tumor hasta en un 64% de pacientes con tacto rectal negativo (Babaian, 1995).

Mientras que algunos autores no han podido establecer una correlación significativa entre las imágenes de la ecografía prostática transrectal y el resultado de la biopsia (Forman, 1996), otros autores han otorgado un alto valor predictivo, obteniendo biopsias positivas en un 87% de los pacientes con ecografía transrectal patológica (mayoritariamente lesiones hipoecoicas) frente a un 25% cuando la ecografía transrectal se valoró como normal ($p = 0.0041$) (Babaian, 1995). Pero la capacidad de predicción aumenta cuando se asocia al valor de PSA pre-biopsia (Babaian, 1995; Egawa, 1992).

En lo que parece haber acuerdo entre los autores es en la asociación entre el PSA nadir y la evolución del PSA a lo largo del seguimiento con el resultado de la biopsia prostática (Zelevsky, 1998; Forman, 1996, Babaian, 1995).

Se ha sugerido que un PSA pre-biopsia > 2 ng/ml o un PSA pre-biopsia ≤ 2 ng/ml con una ecografía transrectal patológica constituyen el modelo clínico que más frecuentemente se asocia con presencia de tumor viable en la biopsia de próstata post-radioterapia (Babaian, 1995).

Un estudio realizado en el *MSKCC* (Zelevsky, 1998) en el que se analizan las biopsias de 141 pacientes al cabo de más de 2.5 años del fin de la radioterapia (mediana de 3 años), demostró una asociación significativa entre el PSA nadir y el resultado de la biopsia. La mediana del PSA nadir para los pacientes con biopsia negativa fue de 0.3 ng/ml, para los pacientes con biopsia compatible con adenocarcinoma con cambios importantes por irradiación fue de 0.5 ng/ml, mientras que para los pacientes con biopsias claramente positivas, la mediana de PSA nadir fue de 1.35 ng/ml. Estos mismos autores también observaron que la mediana del PSA pre-radioterapia para los pacientes con biopsia negativa o biopsia con cambios por radioterapia fue de 1 ng/ml y 1.5 ng/ml, frente a 4.85 ng/ml conjuntamente con un perfil de PSA claramente ascendente para los pacientes con biopsias positivas. Estos autores concluyeron que alcanzar un PSA nadir ≤ 1 ng/ml y mantener un PSA estable posteriormente es el mejor indicador de respuesta completa. Conviene resaltar que en este estudio 33 pacientes habían realizado hormonoterapia neoadyuvante y concomitante a la radioterapia.

Otro estudio realizado en la *Wayne State University* (Forman, 1996), obtuvo un 17% de biopsias positivas cuando el PSA pre-radioterapia era < 1.5 ng/ml frente a un 50% cuando el PSA era > 1.5 ng/ml. Este mismo grupo detectó tumor viable en el 50% de las biopsias realizadas a los 6 meses del fin de la radioterapia, descendiendo a 30% cuando se practicaron entre los meses 10-14 pos-radioterapia. De los pacientes que presentaron ausencia de tumor en la biopsia realizada a los 18 meses del tratamiento un 22% progresaron durante el seguimiento, frente a un 50% de los pacientes con biopsia positiva para tumor

Por otro lado, el grupo del *MDACC* estudió la asociación entre el PSA nadir, el resultado de la biopsia postradioterapia y la capacidad de ambos para predecir los resultados a largo plazo. Para ello se analizaron las biopsias de próstata practicadas 2 años después de la radioterapia de 168 pacientes incluidos en el ensayo de escalada de dosis que se llevó a cabo en este centro, comparando 70 Gy versus 78 Gy (Pollack, 2002). Este grupo estableció cuatro grados histológicos con la siguiente distribución:

42% de las biopsias fueron negativas para tumor, 28% presentaron atipia celular, 21% fueron compatibles con carcinoma con efectos secundarios a la radioterapia y 9% carcinoma sin efectos del tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 65 meses concluyeron que:

1. No existía asociación entre el PSA nadir y el resultado de la biopsia en ausencia de un perfil de PSA compatible con fallo bioquímico.
2. El porcentaje de biopsias positivas para tumor fue similar en los dos grupos estudiados en función de la dosis (28% versus 32%; $p = 0.52$).
3. Un 84 % de los pacientes estaban libres de progresión cuando no se detectó tumor en la biopsia, frente a un 60% de los casos con biopsia positiva.

Los autores concluyeron que el resultado de la biopsia es un factor pronóstico importante, pero cuando se consideraba como un factor precoz de respuesta podía dar lugar a errores en la valoración de los resultados por cuanto la persistencia de estructuras tumorales en los tejidos irradiados presenta incierta correlación con la probabilidad de progresión del tumor.

2.9.2.5 Toxicidad de la Radioterapia

Los datos obtenidos del *Pattern of care study* y el análisis de los resultados de los estudios de la RTOG 7506 y 7706 demuestran que la administración de dosis ≤ 70 Gy con radioterapia convencional se acompaña de una toxicidad crónica grado 3-4 inferior al 3%. La administración de dosis totales superiores a 70 Gy se acompañó de un aumento estadísticamente significativo de la morbilidad del orden del 7% (Lawton, 1991; Hanks 1988).

El estudio comparativo de la distribución de dosis de una técnica de 4 campos no conformados, una técnica en arco bilateral y 6 campos con RTC-3D para tratar la próstata evidenció que las dos primeras técnicas incluían 5 veces más tejido sano que el tratamiento con 6 campos conformados (Ten Haken, 1989). El análisis de los histogramas dosis volumen (HDV), claramente demostró que cuando se utilizaba una planificación 3D, como mínimo se reducía en un 50% el volumen de recto y vejiga irradiado.

Resultados actuales de estudios de intensificación de dosis demuestran que pueden administrarse dosis superiores a 70 Gy de forma segura con técnicas de RTC-3D. En un estudio randomizado en el que se comparaba la toxicidad que originaba la administración de 66 Gy con radioterapia convencional versus RTC-3D (Koper, 1999), se obtuvo una toxicidad aguda gastrointestinal ≥ 2 significativamente menor en el grupo tratado con conformación 3D (19% vs 32%; $p = 0.02$), sin poderse identificar diferencias significativas en la toxicidad genitourinaria.

Varias instituciones, a partir de estudios prospectivos de escalada de dosis con RTC-3D, han comunicado una baja incidencia de morbilidad comparada con la de controles históricos. El grupo del FCCC, comunicó una incidencia de toxicidad grado 2 del 57%

con técnicas convencionales versus 34% cuando los pacientes se trataron con técnicas de RTC-3D, para dosis de 68-75 Gy (Hanks, 1995).

El grupo del *MSKCC* (Zelevsky, 1998) en sus resultados preliminares, comunicó una toxicidad aguda rectal y miccional grado 2 del 14% y 25% respectivamente. Sólo 1 / 123 pacientes presentó toxicidad aguda grado 3 (Leibel, 1993). Este mismo grupo, posteriormente actualizó sus resultados y obtuvo una toxicidad aguda rectal y miccional grado 2 del 16% y 38% respectivamente cuando se administraron dosis de 75.6 Gy.

Cuando se realizó escalada de dosis a 81 Gy, la incidencia aumentó al 70% para la toxicidad rectal y 43% para la toxicidad miccional. No se comunicó toxicidad grado 3.

Del estudio randomizado llevado a cabo por el grupo del *MDACC*, en el que se comparaba los resultados del tratamiento con dosis de 70 Gy con planificación 2D (estudio dosimétrico en un plano) versus dosis de 78 Gy con técnicas de RTC-3D no se obtuvieron diferencias significativas en la incidencia de toxicidad aguda (Pollack, 1996).

En 1994 se inició un estudio prospectivo Fase 1 de escalada de dosis (RTOG 9406), para determinar la dosis máxima de tolerancia en pacientes tratados con RTC-3D. La dosis máxima de tolerancia se definió como aquella dosis con la que se mantuviera una probabilidad de presentar toxicidad grado 3-4 menor al 20% y que no existiera toxicidad grado 5. La dosis de prescripción mínima inició con 68.4 Gy (nivel I), se aumentó la dosis a 73.8 Gy (nivel II) y posteriormente a 79.2 Gy (nivel III). La toxicidad aguda grado 2 osciló entre 34-45% para los 3 niveles de dosis sin poder obtener diferencias significativas. La toxicidad aguda \geq grado 3 fue baja oscilando entre 0-4% en función del volumen tratado (próstata exclusivamente versus próstata + vesículas seminales). En cuanto a la toxicidad crónica grado 2 y grado 3 fueron del 17% y 3% respectivamente, comparablemente más bajas que las obtenidas en los estudios históricos RTOG 7506 y RTOG 7706 con radioterapia convencional. Este estudio fue el primero en identificar una relación dosis-volumen asociada a toxicidad génito-urinaria, observándose un **aumento de la toxicidad miccional cuando más de un 30% de la vejiga se irradiaba con dosis superiores a 65 Gy**. La mayoría de los efectos secundarios tardíos acontecieron a los 12-18 meses de finalizar la radioterapia (Michalsky, 2000; Ryu, 2002).

El grupo de *Michigan* (Sandler, 1995; Fukunaga-Johson, 1997) comunicó una morbilidad baja en los pacientes tratados con RTC-3D, con una incidencia de toxicidad crónica grado 3-4 del 3%. A diferencia de otras series, tuvo 2 complicaciones grado 4 graves que requirieron múltiples transfusiones por sangrado rectal en un caso y la realización de una colostomía en otro. La toxicidad genitourinaria grado 3 referida por este grupo fue del 1%.

De los estudios realizados por el grupo del *FCCC* (Hanks, 2002) se ha obtenido una toxicidad crónica gastrointestinal a 5 años grado 2 del 13% para dosis < 71 Gy y del 32-34% para dosis que oscilan entre >71 Gy y > 77 Gy, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La toxicidad genitourinaria grado 2 fue del 10% cuando se administraron dosis < 71 Gy, del 6-8% para dosis entre 71-76.9 Gy y del 18% cuando se aumentó la dosis por encima de 77 Gy sin poder obtener significación estadística en estas

diferencias. En cuanto a la toxicidad gastrointestinal grado 3 osciló entre 0-3% para todas las dosis y la genitourinaria grado 3 entre 0-6%, sin poder obtener una asociación estadísticamente significativa entre dosis y toxicidad.

En el estudio llevado a cabo por el *Royal Marsden NHS* (Dearnaley, 1999) en el que 225 pacientes fueron tratados con dosis de 64 Gy y se asignó de forma aleatoria la realización del tratamiento con radioterapia convencional o con RTC-3D, se obtuvo una disminución significativa de la incidencia de toxicidad rectal en el grupo tratado con planificación tridimensional (5% vs 15%; $p = 0.004$) sin poder identificarse una diferencia significativa en la toxicidad miccional (20 vs 23%; $p = 0.61$).

El grupo del *MSKCC* (Zelevsky, 1998) publicó la incidencia de toxicidad en función de la dosis administrada, resultando una toxicidad gastrointestinal grado 2 del 6% y 17% para dosis ≤ 70.2 Gy y ≥ 75.6 Gy respectivamente ($p < 0.001$). De forma similar, la toxicidad miccional fue del 8% y 13% respectivamente para los mismos grupos de dosis ($p = 0.002$). La toxicidad global grado 3-4 fue 1.9%. Cuando se aumentó la dosis a 81 Gy, se introdujo como premisa que $< 30\%$ del recto y $< 50\%$ de la vejiga se irradiaran con dosis máximas 75.6 Gy. De esta forma, la toxicidad rectal y miccional grado 2 se mantuvo en un 15%.

Posteriormente, el mismo grupo (Zelevsky, 1999) publicó un estudio en el que se evaluaba la incidencia de toxicidad crónica y los factores predictivos de toxicidad de 743 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con RTC-3D, con dosis entre 64.8 Gy –81 Gy. La probabilidad actuarial a 5 años de presentar toxicidad crónica digestiva grado 2 y grado 3 fue 11% y 0.75% respectivamente. La toxicidad miccional grado 2 y grado 3 fue 10% y 3% respectivamente. El estudio multivariante identificó como factores predictivos independientes de toxicidad digestiva el recibir dosis ≥ 75.6 Gy ($p = 0.008$), historia de diabetes mellitus ($p = 0.01$) y la presencia de toxicidad digestiva aguda ($p < 0.001$). En cuanto a la toxicidad genitourinaria, la dosis ≥ 75.6 Gy ($p = 0.008$) y la toxicidad miccional aguda ($p < 0.001$) fueron los dos factores pronóstico independientes.

En los primeros resultados comunicados por el grupo del *MDACC* del estudio randomizado comparando dosis de 70 Gy versus 78 Gy, no pudieron demostrar diferencias significativas en la incidencia de toxicidad crónica (Nguyen, 1999). En la última actualización de los resultados de este estudio (Pollack, 2002), se comunicó una toxicidad gastrointestinal actuarial a 5 años mayor en el grupo que recibió mayor dosis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (26% vs 12%; $p = 0.006$). En cuanto a la toxicidad genitourinaria, el grupo irradiado con dosis de 78 Gy presentó una toxicidad actuarial a 5 años del 20% versus un 9% en el grupo irradiado con 70 Gy, sin alcanzar significación estadística ($p = 0.63$). La toxicidad grado 3 global fue $< 2\%$ y no se produjo toxicidad grado 4. Analizando los histogramas dosis-volumen se apreció que 8 de los 9 pacientes que presentaron toxicidad rectal grado 3 y en más del 50% de los pacientes con toxicidad rectal ≥ 2 , el porcentaje de volumen rectal que recibió una dosis ≥ 70 Gy superaba el 25 %.

Otros autores ya habían demostrado que el volumen de tejido sano expuesto a altas dosis podía representar el factor pronóstico más importante de toxicidad tardía grado 2. Jackson (2001) encontró que en pacientes tratados con RTC-3D con dosis de 70.2-75.6

Gy el histograma dosis media-volumen rectal estaba significativamente aumentado en los pacientes con rectorragias respecto a los pacientes que no presentaron sangrado rectal. Otro grupo presentó un aumento de la toxicidad rectal cuando más del 30% del volumen rectal se exponía a altas dosis (Storey, 2000).

El grupo de MDACC comunicó una toxicidad rectal grado ≥ 2 a 6 años del 25%. Estos autores determinaron una correlación significativa entre el porcentaje de volumen rectal irradiado y las complicaciones rectales, proponiendo que **el volumen rectal irradiado con 60, 70, 75.6 y 78 Gy se limitara a un 40%, 25%, 15% y 5% respectivamente** (Huang, 2002).

Más recientemente, un grupo italiano investigó la relación entre el sangrado rectal tardío y parámetros clínicos y dosimétricos, a partir de los resultados de 245 pacientes tratados con dosis de 70-78 Gy (Fiorino, 2003). La toxicidad rectal grado 2 y 3 actuarial a 2 años fue 9.2% (23/245 pacientes). Se pudo establecer una correlación entre la presencia de rectorragias y el histograma dosis-volumen rectal. El volumen de recto irradiado con dosis superiores a 50 Gy, a 60 Gy y a 70 Gy (V_{50} , V_{60} y V_{70} respectivamente) se correlacionaban de forma significativa con la toxicidad rectal grado 2 y 3. Estos autores concluyeron que, con el fin de **mantener una incidencia de rectitis moderada-severa entre el 5-10%, debía limitarse el $V_{50} = 60-65\%$, $V_{60} = 45-50\%$ y $V_{70} = 25-30\%$.**

El reconocimiento de que la escalada de dosis se asociaba a un incremento del riesgo de presentar toxicidad si se irradiaba un volumen de tejido sano con dosis mayores, hizo que la RTC-3D avanzara a las **técnicas de IMRT** con el fin de aumentar la conformación de la distribución de dosis y facilitar un progresivo aumento de la dosis total, sin incrementar la toxicidad. Un estudio en el que presentaron los resultados de 772 pacientes tratados con dosis de 81 Gy y 86.4 Gy con técnicas de IMRT (Zelevsky, 2002), se obtuvo una probabilidad actuarial a 3 años de presentar toxicidad rectal grado ≥ 2 del 4% y de presentar toxicidad miccional grado ≥ 2 del 15%. No se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con 81 Gy y los tratados con 86.4 Gy. La incidencia de proctitis grado ≥ 2 disminuyó notablemente cuando se comparó con la referida por estos autores previamente para pacientes irradiados con dosis de 81 Gy con técnicas de RTC-3D “convencionales” (4% vs 14%). A pesar de que el volumen de vejiga expuesto a altas dosis había disminuido notablemente, no se pudieron apreciar diferencias significativas en la incidencia de uretritis aguda y crónica.

Otros autores también han demostrado una disminución de la morbilidad con las técnicas de IMRT (Nutting, 2000; Teh, 2000; Mohan, 2000; Shu, 2001; Kupelian, 2001).

Algunos estudios han demostrado un incremento de la toxicidad gastrointestinal y génitourinaria si se realiza **radioterapia pélvica electiva** (Rosen, 1985, Pérez 1994). En otros, en cambio, no se han encontrado diferencias significativas, incluidos los ensayos de la RTOG 7706 (Asbell, 1988) y RTOG 9413 (Roach, 2003).

En un estudio retrospectivo de 506 pacientes con riesgo de afectación ganglionar $> 15\%$, en el que se realizó irradiación pélvica en 196 pacientes y radioterapia exclusiva en próstata en 310 pacientes, se pudo observar un aumento de la supervivencia libre de progresión para el grupo de pacientes en los que se trataron las cadenas ganglionares

pélvicas de forma electiva. La toxicidad fue similar para los dos grupos si la sobredosis se planificaba con RTC-3D (Seaward, 1998).

El debate entre radioterapia pélvica versus radioterapia exclusivamente de la próstata se ha mantenido durante años. Ni los resultados derivados de estudios retrospectivos, ni los resultados obtenidos en estudios prospectivos han conseguido llegar a conclusiones convincentes (Stock, 1998; Pan, 2002). Sin embargo, se ha de tener en cuenta que en ningún estudio se había asociado hormonoterapia a la radioterapia (Pollack, 2003).

Los resultados derivados del ensayo de la RTOG 9413 (Roach, 2003) demuestran que la realización de radioterapia pélvica electiva conjuntamente con la administración de hormonoterapia, aumenta la supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes con riesgo de afectación ganglionar > 15%. Si bien el grupo de pacientes con irradiación pélvica mostró una tendencia a presentar mayor toxicidad grado 3, esta diferencia no alcanzó significación estadística. Se ha de recordar que en la realización de este estudio no se emplearon técnicas de RTC-3D y la dosis total en próstata fue de 70.2 Gy.

La utilización de técnicas de IMRT para la irradiación pélvica permite disminuir notablemente el porcentaje de intestino, recto y vejiga que reciben dosis superiores a 45 Gy, disminuyendo potencialmente el riesgo de toxicidad. El grupo del *Royal Marsden* (Nutting, 2000) encontró que el volumen de intestino delgado que se irradiaba con dosis > 45 Gy con RT convencional era $21.4 \pm 5.4\%$, con RTC-3D $18.3 \pm 7.7\%$ y con IMRT $5.3 \pm 1.8\%$; el volumen rectal irradiado con RTC-3D era $50.5 \pm 16.3\%$ y con IMRT $5.8 \pm 2.1\%$; el volumen de vejiga era de $52.2 \pm 12.8\%$ con RTC-3D y $7 \pm 2.8\%$ con técnicas de IMRT.

La realización de linfadenectomías pélvicas extensas en el momento de la realización de una prostatectomía radical retropúbica ha puesto de manifiesto la presencia de metástasis ganglionares ilíacas internas y presacras en ausencia de afectación de los ganglios obturadores, en pacientes con alto riesgo de afectación ganglionar en función del PSA y el grado de Gleason. Los resultados de estos estudios sugieren que la linfadenectomía pélvica puede omitirse en el grupo de pacientes de bajo riesgo (Heidenreich, 2002). De la misma forma, parece evidente que en los pacientes de bajo riesgo pueda omitirse la irradiación pélvica electiva

Algunos autores han propuesto el **hipofraccionamiento** como un método alternativo en la escalada de dosis del cáncer de próstata, teniendo en cuenta el bajo α/β de los tumores prostáticos. En este sentido el grupo de Cleveland demostró que la radioterapia con intensidad modulada, con fracciones de 2.5 Gy / sesión permitía administrar dosis de 70 Gy en 28 sesiones, obteniendo un efecto comparable a 78 Gy administrados en 39 sesiones, sin aumentar la toxicidad (Kupelian, 2001).

La incidencia de **impotencia sexual** (erección inadecuada para la realización del coito) publicada oscila entre 15%-65%, dependiendo del tiempo de seguimiento y del método de evaluación. La preservación de potencia sexual en el primer año oscila entre 61% y el 65%, descendiendo al 41% a partir de los 2 años de seguimiento (Turner, 1999; Talcott, 1998; Roach, 1996; Zelefsky 1999; Valicenti 2001).

La incidencia de impotencia sexual después de RT convencional, obtenida a partir de la información recogida en cuestionarios personales entregados a los pacientes, osciló entre un 29-35% (Jonler, 1994; Crook, 1996).

En el estudio randomizado de dosis respuesta realizado por el grupo del MDACC (70 Gy vs 78 Gy), la incidencia de impotencia sexual fue del 36% con un seguimiento mínimo superior a 2 años, sin que se hayan podido establecer diferencias significativas entre el grupo tratado con mayor dosis y técnicas de RTC-3D y el grupo tratado con RT convencional (Nguyen, 1998).

En cambio, el grupo del MSKCC, que comunicó un riesgo actuarial a 5 años de presentar impotencia sexual del 60%, sí encontró diferencias significativas en función de la dosis administrada, 68% para dosis ≥ 75.6 Gy versus 52% para dosis menores ($p < 0.001$) (Zelefsky, 1999).

El grupo de Chicago (Mantz, 1999) que revisó los resultados de 287 pacientes tratados con RTC-3D con dosis entre 62-73.8 Gy, presentó una tasa actuarial de preservación de potencia del 96%, 75%, 59% y 53% a 1, 20, 40 y 60 meses respectivamente. Estos autores identificaron como factores pronóstico significativos el estado de la función sexual previa a la radioterapia, la diabetes, la coronariopatía y la administración de tratamiento hormonal.

La mayoría de grupos coinciden en que la asociación de tratamiento hormonal a la radioterapia aumenta el riesgo de presentar impotencia sexual. Algunos autores han señalado que la función eréctil basal acostumbra a ser peor en aquellos pacientes que requieren un tratamiento combinado con hormonoterapia (Chen, 20001) y otros autores sugieren una reversibilidad de la disfunción eréctil cuando se administra la hormonoterapia sólo durante 3-6 meses (Lamb, 2003).

Otros autores han sugerido una relación entre la dosis a nivel del bulbo peneano y la disfunción eréctil. A partir de la evaluación de los histogramas dosis volumen a nivel del bulbo peneano, observaron que cuando la D60 (dosis que recibe el 60% del volumen) era ≥ 45 Gy y la D30 era ≥ 65 Gy, la incidencia de disfunción eréctil aumentaba de forma significativa a 2 años de la radioterapia (Wernicke, 2003). Actualmente, parece que con técnicas de IMRT es posible limitar las dosis a nivel del bulbo peneano y potencialmente disminuir el riesgo de disfunción eréctil. Para establecer el significado clínico de la limitación de dosis a nivel del bulbo peneano, se ha puesto en marcha un estudio Fase III (Buyyounouski, 2004).

La etiología de la impotencia sexual después de RT probablemente sea multifactorial. Sin embargo, se ha observado que al estudiar la causa de la disfunción eréctil después de RT con estudio del flujo sanguíneo con doppler, un 63% de pacientes presentan una disfunción arteriolar y un 31 % disfunción cavernosa. Parece que sólo un 3% debe su origen a una causa neurogénica. Por otra parte, la instauración de la disfunción eréctil acostumbra a ser paulatina (Zelefsky, 1998). Esta información puede tener implicaciones en el diseño de tratamientos más efectivos que puedan ayudar a mejorar la disfunción eréctil en estos pacientes. Se ha podido demostrar que la administración de sildenafil consigue una mejoría de la función eréctil en 74% de los pacientes tratados con RTC-3D con una dosis media de 75.6 Gy (Zelefsky, 1999; Weber, 1999).

En un metaanálisis realizado a partir de la revisión de la literatura de la incidencia de disfunción eréctil para cada uno de los tratamientos radicales del cáncer de próstata localizado (Robinson, 2002), **se estimó una probabilidad de preservación de la potencia** sexual de 0.76 después de braquiterapia, 0.60 después de RT externa + braquiterapia, 0.55 después de RT externa, 0.34 después de prostatectomía radical con preservación de bandeletas, 0.25 después de prostatectomía radical estándar y 0.13 después de crioterapia. Cuando se analizaron los resultados existentes con seguimiento superior a 2 años, las probabilidades estimadas fueron 0.60, 0.52, 0.25, 0.5 y 0.15 para cada tratamiento respectivamente. Cuando se calcularon los resultados ajustados por edad, hubo un aumento de la probabilidad de conservar la potencia sexual para todas las opciones de irradiación y una disminución en los tratamientos quirúrgicos. Las probabilidades estimadas para cada tratamiento que se obtuvieron fueron de 0.80, 0.69, 0.68, 0.22, 0.16 y 0.13 respectivamente.

Los autores sugieren que se ha de tener en cuenta los siguientes aspectos cuando se valora la incidencia de disfunción eréctil:

1. La valoración realizada a corto plazo puede no reflejar el efecto completo de los tratamientos, especialmente de la radioterapia o la recuperación total de los tratamientos quirúrgicos.
2. Otros factores que afectan la función eréctil como la edad, patología asociada, variaciones en la relación de pareja y la recidiva del tumor pueden modificar los resultados reales.
3. La combinación con otros tratamientos puede modificar los resultados. Parece que la asociación de radioterapia con hormonoterapia neoadyuvante aumenta el riesgo de disfunción eréctil.
4. El desarrollo de la RTC-3D permite controlar la dosis a nivel del bulbo peneano que parece que se asocia positivamente con el mantenimiento de la función sexual.
5. En los tratamientos quirúrgicos, la estimulación intraoperatoria del nervio cavernoso puede aumentar la preservación de la función eréctil.

Finalmente, algunos estudios han demostrado la falta de correlación cuando se compara la incidencia de síntomas según los datos recogidos en la historia clínica por el médico especialista y la referida por los propios pacientes a partir de cuestionarios personales para la valoración de la calidad de vida (Litwin, 1997). Por otra parte, en un estudio en el que se valoró la calidad de vida a 3 y a 6 años de pacientes con cáncer de próstata tratado con RTC-3D con altas dosis y se comparó con la población normal con igual distribución de edad, se apreció que no existían diferencias en cuanto a la calidad miccional; sí que existía una disminución de la calidad de vida en cuanto a la función intestinal, aunque eran pocos los pacientes que referían una disminución importante. Esta disminución de la calidad de vida debida a sintomatología intestinal fue más notable en aquellos pacientes que recibieron irradiación pélvica (Hanlon, 2001).

2.9.2.6 Segundas neoplasias

Se ha descrito un aumento del riesgo de presentar tumores sólidos para los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia respecto a los tratados con cirugía. Un estudio realizado a partir de los datos del *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program* determinó un riesgo relativo del 6% para los pacientes tratados con radioterapia respecto a los tratados con cirugía (Brenner, 2000). Concretamente se ha descrito un aumento de incidencia de los tumores de vejiga, colon-recto, pulmón y sarcomas.

Se ha sugerido que el aumento de tumores vesicales y colorrectales diagnosticados puede deberse en parte a un mayor número de exploraciones realizadas en el estudio de hematurias y/o sangrado rectal intermitente secundarias a la radioterapia. En cuanto al pulmón se ha sugerido que aquellos pacientes con enfermedad pulmonar crónica secundaria al tabaquismo son tratados más frecuentemente con radioterapia. Por otra parte, la utilización de campos de radioterapia de mayor tamaño en la época de la radioterapia convencional podría originar mayores dosis de exposición pulmonar, implicada en el desarrollo de neoformaciones pulmonares.

En cuanto a los sarcomas, claramente se ha identificado una mayor incidencia de estos tumores dentro del campo de irradiación o en la cercanía, comparativamente con los pacientes tratados sin radioterapia (Brenner, 2000; Pickless, 2002).

No se ha podido demostrar un aumento de incidencia de leucemias (Brenner, 2000; Gershkevitch, 1999).

2.9.2.7 Prostatectomía versus radioterapia

El tratamiento del cáncer de próstata localizado continua siendo un tema de debate debido a la ausencia de estudios comparativos controlados o estudios randomizados que comparen los resultados de la prostatectomía radical con los de la radioterapia. El estudio randomizado publicado en la década de los 80 (Paulson, 1982) que demostraba una ventaja de la prostatectomía radical, no fue totalmente aceptado debido a irregularidades en la randomización y la obtención de resultados en el grupo tratado con radioterapia claramente inferiores a los publicados en series de radioterapia (Hanks, 1988).

Si se quieren comparar los resultados publicados y establecer diferencias entre la prostatectomía y la radioterapia, se han de tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Se ha de tener en cuenta que **exite un infraestadiaje** clínico (evidenciado en los resultados de series quirúrgicas) y que se desconoce la afectación patológica de los pacientes tratados con radioterapia.

En el estudio publicado por la *Cleveland Clinic Foundation* (Kupelian, 2002), en el que se analizan los resultados de 1682 pacientes con cáncer de próstata estadios T1-T2, tratados con prostatectomía radical (1054 pacientes) o con radioterapia (628 pacientes), se pudo comprobar que un 58% de los pacientes tratados con cirugía presentaban enfermedad órgano confinada, 16% enfermedad extracapsular con

márgenes negativos para tumor; 16% enfermedad extracapsular y márgenes infiltrados por tumor; 8% afectación de vesículas seminales y 2% afectación ganglionar.

El grupo de la *Washington University School* (Ramos, 1999), que publicó los resultados de 1620 pacientes con estadios T1-T2 tratados con prostatectomía radical, obtuvo que la enfermedad estaba órganoconfinada en el 67% de los casos y en un 26% la pieza histológica mostraba infiltración de los márgenes de resección o afectación de vesículas seminales o ganglionar.

En la serie publicada por el grupo de *UCLA* (Traspasso, 1994), en la que analiza los resultados de 601 pacientes con estadios T1-T2, un 49% de los tumores era intracapsulares, un 36% presentaban afectación capsular o márgenes infiltrados y un 15% afectación de vesículas seminales. Estos autores determinaron una supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años del 86% y 78% respectivamente para todo el grupo. Estratificando en función de afectación patológica se obtuvo que el grupo con enfermedad limitada a la glándula prostática la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 87%, si existían márgenes infiltrados fue del 64% y con vesículas seminales infiltradas 40%. Estos resultados fueron 92%, 74% y 56% respectivamente cuando se analizaron separadamente los pacientes tratados más tardíamente dentro del período estudiado.

En nuestro medio, el estudio de la pieza de prostatectomía de 216 pacientes mostró que sólo presentaban enfermedad órganoconfinada el 44% de los pacientes (Villavicencio y Millán, 1998).

2. Después de la publicación por el grupo de la *Cleveland Clinic Foundation* (Keyser, 1997) de los resultados obtenidos en 607 pacientes tratados con prostatectomía (354) o con radioterapia (253) en la época más pionera de la utilización del PSA como marcador (1987-1993), analizando las implicaciones de la estratificación de los pacientes en función del PSA previo al tratamiento y el Gleason en la biopsia, otros grupos han publicado resultados similares (D'Amico, 1998; Martínez, 2000), y han demostrado que **no hay diferencias significativas entre los dos tipos de tratamiento si los pacientes se estratifican según los factores pronóstico previos al tratamiento** (estadio, PSA y Gleason).

En el estudio citado en el punto anterior (Kupelian, 2002), la supervivencia libre de progresión a los 8 años para el grupo de pacientes tratados con prostatectomía radical (1054 pacientes) fue del 72% y para el grupo tratado con radioterapia (628 pacientes) 70% ($p = 0.010$). Al analizar los factores pronóstico previos al tratamiento para cada grupo (PSA, Gleason, estadio) se pudo apreciar que del grupo quirúrgico un 51% de los pacientes pertenecían al grupo de bajo riesgo (T1-T2a, Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/ml), mientras que para el grupo de radioterapia era del 34%. Al repetir el análisis en el grupo de pacientes de bajo riesgo la supervivencia libre de progresión a los 8 años para el grupo quirúrgico fue del 86% y para el grupo tratado con radioterapia del 90% ($p = 0.53$). En el grupo de pacientes de características desfavorables tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre cirugía y radioterapia (62% vs 59% respectivamente, $p = 0.21$).

Los datos publicados por el *Henry Ford Health System* (Menon, 2001) mostraron un aumento de la supervivencia global en los pacientes tratados con prostatectomía en comparación con los tratados con radioterapia. Para el análisis se realizó una estratificación en función de las patologías asociadas. Sin embargo, no existía información sobre los valores de PSA antes del tratamiento ni tampoco sobre la dosis de radioterapia administrada (otro punto importante a tener en cuenta que más adelante se discutirá). El hecho de que un 7% de los pacientes murieran en los dos años siguientes a la realización de la radioterapia sugiere que un porcentaje considerable de pacientes presentaban enfermedad metastásica subclínica en el momento de realizar la radioterapia.

3. Algunos autores incluyen en sus resultados aquellos **pacientes que han realizado radioterapia adyuvante** por encontrar en la pieza histológica factores de mal pronóstico (márgenes infiltrados, infiltración extracapsular y/o vesículas seminales o la afectación ganglionar.

En este sentido, el estudio publicado por *Washington University School* (Ramos, 1999), que ya he comentado anteriormente, incluye 427 /1620 pacientes que realizaron radioterapia complementaria (un 10% de los pacientes con estadio T1c, un 10% de los pacientes con estadio T2a y un 20% de los pacientes con estadio T2b) por presentar márgenes infiltrados o afectación de las vesículas seminales. Estos autores obtuvieron una supervivencia libre de recidiva del 85% para los estadios T1c, 83% para los estadios T2a y 72% para los estadios T2b ($p < 0.001$).

En otras series se asoció un tratamiento con hormonoterapia adyuvante durante 3 meses en aquellos pacientes estadio pT3 o márgenes infiltrados (Zincke, 1994).

4. La mayoría de estudios en los que se indica la superioridad de la prostatectomía radical sobre la radioterapia hacen referencia a **series de radioterapia en las que se administraban dosis inferiores a 70 Gy**, habitualmente oscilando entre 65-70 Gy (Menon, 2001), **claramente insuficientes para el control del cáncer de próstata, como se ha comentado previamente.**

Los resultados obtenidos con dosis de radioterapia ≥ 72 Gy en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata estadios T1-T2 son superponibles a los obtenidos con prostatectomía radical publicados por centros con gran experiencia (Kupelian, 2002, 2004), como se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 9. Comparación de la supervivencia libre de fallo bioquímico para series quirúrgicas y la serie de radioterapia de la Cleveland Clinic Foundation.

	Washington University (1999)	Baylor College (1999)	Johns Hopkins (1997)	Cleveland (PR) (2004)	Cleveland (RT ≥ 72 Gy) (2004)	Cleveland (RT < 72 Gy) (2004)
SVLFB	81% ♦	73%**	68%**	76%*	82%*	48%*

PR: prostatectomía radical; RT ≥ 72 Gy: radioterapia externa con dosis ≥ 72 Gy; SVLFB: supervivencia libre de fallo bioquímico; ♦: cruda a 7 años; *: supervivencia actuarial a los 7 años; **: supervivencia actuarial a los 10 años.

5. **Los resultados pueden diferir en función de la definición de fallo bioquímico que se escoja.** El valor de PSA después de una prostatectomía pasa a ser indetectable en ausencia de enfermedad residual, por el contrario, la normalización del PSA después de radioterapia suele ser progresiva y en ocasiones lenta. Si se considera el fallo bioquímico cuando el PSA se eleva por encima de un valor absoluto (0.2 –0.5 ng/ml dependiendo de las series), es posible que muchos pacientes tratados con radioterapia que presentan un descenso progresivo del PSA sean considerados como eventos en el último control y aparezcan resultados sesgados.

Del mismo modo que se ha comparado la eficacia de la prostatectomía radical con la de la radioterapia externa, también **se han comparado los resultados de ambos tratamientos con los de la braquiterapia intersticial.** Los resultados obtenidos son comparables para los 3 tratamientos aplicados en pacientes del grupo de buen pronóstico (D'Amico, 1998). En este estudio, se revisaron los resultados de 1872 pacientes con tumores estadio T1c-T2c, tratados con RTE (766), braquiterapia ± hormonoterapia (218) y cirugía (888) con un seguimiento medio de 38 meses, 41 meses y 38 meses respectivamente. Para el grupo de pacientes de riesgo bajo, el control bioquímico a 5 años fue similar para cualquiera de las opciones terapéuticas, sin poder demostrarse diferencias estadísticamente significativas. Para el grupo de pacientes de riesgo intermedio (T2b ó Gleason 7 ó PSA 10-20 ng/ml), aquellos tratados con implante exclusivo presentaron un riesgo de fallo bioquímico 3 veces mayor que el grupo tratado con cirugía, pero estos resultados se igualaban cuando se asociaba hormonoterapia a la braquiterapia. Cuando se estratificó por grado de Gleason, no se obtuvieron diferencias significativas para el Gleason 2-6; para el grupo con Gleason 8-10, los pacientes tratados con braquiterapia ± hormonoterapia presentaron menor SVLFB que los pacientes tratados con cirugía o RTE, aproximándose los resultados a la significación estadística. Para los pacientes con Gleason 7, los resultados eran equiparables si se realizaba cirugía, RTE o braquiterapia+hormonoterapia y peores para los pacientes que realizaron implante exclusivo. Los pacientes de alto riesgo presentaron menor riesgo de fallo bioquímico cuando se trataron con cirugía o con radioterapia externa.

En el estudio recientemente publicado que incluye 2991 pacientes con adenocarcinoma de próstata estadios T1-T2 tratados en la *Cleveland Clinic Foundation* y en el *MSKCC* (Kupelian, 2004), con prostatectomía radical, radioterapia externa (diferenciando entre dosis < 72 Gy y ≥ 72 Gy), braquiterapia con I-125 y tratamiento combinado con radioterapia externa y sobredosis con braquiterapia, se obtuvieron supervivencias libres de fallo bioquímico a 7 años equiparables excepto para el grupo de pacientes tratados con dosis < 72 Gy, que presentaron unas cifras notablemente inferiores, como queda indicado en la siguiente tabla.

Tabla 10. Supervivencia libre de fallo bioquímico para estadios T1-T2 en función del tratamiento (Kupelian, 2004).

Tratamiento	Nº pacientes	Seguimiento (meses)	SVLFB (5 años)	SVLFB (7 años)
Prostatectomía Radical	1034	66	81%	76%
RT < 72 Gy	484	75	51%	48%
RT ≥ 72 Gy	301	49	81%	81%
I-125	950	47	83%	75%
RT(45 Gy) + I-125	222	46	77%	77%

SVLFB: supervivencia libre de fallo bioquímico; RT: radioterapia externa ; I-125: implante permanente con semillas de I-125.

Recientemente, el *American College of Surgeons Oncology Group* ha puesto en marcha un estudio randomizado que compara la prostatectomía radical versus la braquiterapia en los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo (*Surgical Prostatectomy versus Interstitial Radiation Intervention: SPIRIT*). En este estudio se valoraran resultados en cuanto a control de la enfermedad y supervivencia, así como diferencias en la calidad de vida.

El tratamiento de **cáncer de próstata localmente avanzado**, aunque en menor grado, también es un tema controvertido.

Los resultados derivados de un estudio prospectivo randomizado en el que se comparaba hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante a prostatectomía radical con radioterapia externa y el mismo régimen de hormonoterapia (Akakura, 1999) indicaron mejores resultados en el grupo tratado con prostatectomía (supervivencia libre de progresión a los 5 años para 46 pacientes del 90.5%) que en el grupo de radioterapia externa (supervivencia libre de progresión a los 5 años para 49 pacientes del 81.2%) ($p = 0.024$). La valoración de cuestionarios personales reveló una mejor calidad de vida en el grupo

tratado con radioterapia. No obstante, este estudio carece de resultados en función del control de PSA .

Actualmente el tratamiento con radioterapia asociada a hormonoterapia constituye el tratamiento estándar del cáncer de próstata localmente avanzado (Bolla, 2002; Pilepich, 2001; Lawton, 2001).

2.9.2.8 Radioterapia después de prostatectomía radical

La indicación de radioterapia después de prostatectomía radical sigue siendo un tema polémico; no está bien definido qué grupo de pacientes podrían beneficiarse de este tratamiento ni en qué momento debería administrarse, incluso en presencia de factores anatomopatológicos asociados a un alto riesgo de recidiva local. La ausencia de estudios randomizados hace difícil su indicación.

Un estudio realizado por la Universidad de Washington (Ornstein, 1998) en el que se investigó cómo los urólogos evaluaban y trataban la recidiva del cáncer de próstata después de prostatectomía radical, señalaba que el 54% de los pacientes recomendaban observación ante un fallo bioquímico después de prostatectomía, 33% algún tipo de maniobra hormonal y 13% indicaban radioterapia. Los resultados llaman la atención si tenemos en cuenta que se ha estimado que un 65% de pacientes con fallo bioquímico desarrollarán metástasis en los 10 años siguientes (Pound, 1999).

La mayoría de estudios que analizan el valor de la radioterapia después de prostatectomía radical son estudios retrospectivos. En general se ha determinado entre un 10-64% de recidivas bioquímicas después de radioterapia de rescate (Zelefsky, 1997; Syndikus, 1996; Morris, 1997; Anscher, 2000; Schild 1996; Pisansky, 2000; Leventis, 2001; Nudell, 1999; Vicini, 1999; McCarthy, 1994; Catton, 2001; Peschel, 2000; Crane, 1997; Eulau, 1998; Valicenti, 1998; Egawa, 1999; Medini, 1996; Cadeddu, 1998; Do, 1998; Rogers, 1998; van der Kooy, 1997; Forman, 1996; Garg, 1998).

De estas series, algunas presentan un control de PSA notablemente bajo, que oscila entre 10-31%. Estos resultados pueden explicarse por las siguientes razones:

1. La utilización de dosis relativamente bajas, claramente inferiores a las recomendadas a partir de la reunión de consensus de la *ASTRO* (≥ 65 Gy) (*ASTRO*, 1999).
2. La inclusión de pacientes con factores patológicos altamente asociados a diseminación.

Es evidente que la radioterapia después de prostatectomía aumenta el control local en pacientes seleccionados. En general se puede determinar un riesgo actuarial a 5 años de recidiva local después de prostatectomía entre 17-30% y entre 0-10% en aquellos pacientes que recibieron radioterapia postcirugía (Gibbons, 1986; Wu, 1995; Schild, 1996).

En mayor o menor grado, la mayoría de estudios citados previamente coinciden en que los factores de riesgo asociados a recidiva después de prostatectomía son el valor de PSA previo al tratamiento, Gleason ≥ 7 , márgenes de resección infiltrados por tumor, afectación extracapsular, infiltración de las vesículas seminales y la afectación ganglionar.

Además se ha asociado el valor de PSA pretratamiento, el estado de los márgenes de resección, el tiempo de duplicación del PSA después de prostatectomía y el estadio patológico con la duración de la respuesta a la radioterapia. De forma generalizada se ha considerado que un Gleason 8-10, tiempo de duplicación de PSA < 10 meses y un tiempo corto libre de recidiva indicarían una alta probabilidad de diseminación.

En cuanto a la afectación de márgenes quirúrgicos, los resultados publicados son variables si tenemos en cuenta que algunos autores no han podido demostrar una asociación entre el estado de los márgenes de resección y la respuesta a la radioterapia y que en algunas publicaciones no llega ni a considerarse su influencia.

En el estudio realizado por el grupo del *MSKCC* (Katz, 2003) se analizaron los resultados de 115 pacientes tratados con radioterapia (en 45 pacientes se asoció hormonoterapia) después de prostatectomía por presentar recidiva bioquímica y/o clínica. La mediana de dosis administrada a los pacientes con recidiva bioquímica exclusivamente fue de 66 Gy y de 70.2 Gy a los pacientes con recidiva local confirmada clínicamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue del 46%. Se identificaron los márgenes de resección próximos o libres de tumor ($p=0.03$), la ausencia de afectación extracapsular ($p < 0.01$) y la infiltración de las vesículas seminales ($p < 0.01$) como factores de riesgo de recidiva después de la radioterapia. En el grupo de pacientes que no presentaron ninguno de estos factores de riesgo (34 pacientes), la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue del 77% mientras que para el grupo de pacientes con uno o más de estos factores de riesgo, fue del 20 % ($p < 0.001$). La misma diferencia se obtuvo en el grupo de pacientes que habían realizado hormonoterapia asociada a la radioterapia, 91% en el grupo de pacientes sin factores de riesgo versus 43% ($p = 0.02$). Se ha de señalar que en este trabajo los pacientes fueron tratados con RTC-3D y las dosis utilizadas fueron más altas que las utilizadas habitualmente en otras series.

Para poder contestar a la pregunta: ¿qué pacientes podrían beneficiarse de radioterapia y cuándo?, podemos referirnos a un trabajo multiinstitucional (participan 5 centros universitarios americanos) publicado recientemente (Stephenson, 2004), en el que se analizan retrospectivamente los resultados de 501 pacientes tratados con radioterapia de rescate después de prostatectomía. En este estudio, 339/501 (67%) respondieron a la radioterapia y la supervivencia libre de progresión a los 4 años fue del 45%. El estudio multivariante demostró como factores asociados a progresión: Gleason 8-10 ($p < 0.001$), PSA preradioterapia > 2 ng/ml ($p < 0.001$), márgenes libres de enfermedad ($p < 0.001$), tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses ($p < 0.001$) e infiltración de las vesículas seminales ($p= 0.02$). La supervivencia libre de progresión a los 4 años para el grupo de pacientes sin ninguno de estos factores de riesgo fue del 77%. Teniendo en cuenta el momento de la administración de la radioterapia (precoz o PSA preradioterapia ≤ 2 ng/ml; tardía o PSA pre-radioterapia > 2 ng/ml) se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 11. Supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con RT por recidiva después de prostatectomía

PSA pre-RT	Gleason	Tiempo duplicación PSA	Márgenes de Resección	SVLP (4 años)
≤ 2 ng/ml	4-7	≤ 10 meses	Positivos	64%
			Negativos	22%
	8-10	> 10 meses	Positivos	81%
			Positivos	37%
> 2 ng/ml				20%

Estos autores concluyen que la radioterapia después de prostatectomía ofrece la posibilidad de curación en un importante porcentaje de pacientes, a pesar de presentar un tiempo de duplicación de PSA rápido y tumores indiferenciados. Pero es necesaria la realización de un estudio randomizado prospectivo.

Otro tema controvertido es la asociación de hormonoterapia a la radioterapia después de prostatectomía. En el estudio citado previamente (Katz, 2003), no pudieron identificar la deprivación androgénica como un factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica. Sin embargo, la hormonoterapia mejoró el control bioquímico en el grupo de pacientes con factores de riesgo (91% vs 43%; $p = 0.03$).

Otros autores, en cambio, han determinado como único factor pronóstico asociado al control bioquímico la administración de hormonoterapia (Eulau, 1998).

Algunos autores han sugerido aumentar la dosis de radioterapia y asociar hormonoterapia en aquellos pacientes que presenten enfermedad clínica local. Concretamente, en un estudio realizado por la Universidad de Toronto (Catton, 2001), obtuvieron un control local actuarial a los 5 años del 59% en aquellos pacientes con enfermedad palpable frente a un 95% en el grupo de pacientes con recidiva bioquímica únicamente. Ningún paciente con enfermedad palpable tratado con radioterapia exclusiva (60-65 Gy) permaneció libre de progresión bioquímica a los 5 años.

En otro estudio derivado del RTOG 85-31 se analizó el efecto de asociar hormonoterapia a la radioterapia postoperatoria frente a su administración en el momento de la recidiva (el ensayo incluía 139 pacientes tratados inicialmente con prostatectomía radical). Los autores comunicaron una supervivencia libre de progresión (PSA > 0.5 ng/ml) del 65% en el grupo de pacientes que recibieron hormonoterapia adyuvante versus 42% en el grupo tratado con radioterapia exclusiva ($p = 0.002$). En el estudio multivariante, se determinaron como factores pronóstico independientes de recidiva bioquímica la asociación de hormonoterapia a la radioterapia adyuvante y la ausencia de afectación ganglionar (Corn, 1999).

Actualmente están en marcha dos estudios fase III de la RTOG que investigan el beneficio de la supresión androgénica asociada a la radioterapia adyuvante (RTOG 96-01) o de rescate después de prostatectomía (RTOG P-0011). En el primero de los estudios se compara radioterapia +placebo versus radioterapia + bicalutamida (150 mg/día durante 2 años) en estadios pT3 y en aquellos casos con PSA postcirugía entre 0.5-4 ng/ml (www.RTOG.org).

The Southwest Oncology Group (SWOG) ha completado un estudio fase III comparando la radioterapia postoperatoria en pacientes estadio pT3 con márgenes de resección infiltrados, aunque los resultados no se han publicado todavía (Thompson, 1992).

Por otra parte, el estudio de la EORTC 22911 con un reclutamiento esperado de 1000 pacientes, nos ayudará a definir el beneficio de la radioterapia postoperatoria en el cáncer de próstata estadio pT3 (www.EORTC.org)

2.9.3. Braquiterapia

El tratamiento del cáncer de próstata con braquiterapia con agujas de *radium* ya fue descrito por Pasteau y Degrais en el año 1910, y más tarde con oro radioactivo por Flocks (1968). En el año 1972, Whitmore instauró una técnica de implantación de semillas de I^{125} con cirugía abierta retropúbica. Este tratamiento se abandonó por la dificultad técnica, la ausencia de sistemas óptimos de cálculo de dosis y aumento de la morbilidad. En el año 1981, Holm y Gammelgaard describieron una técnica de ecografía transrectal guiada por soporte matricial perineal que, inicialmente, se desarrolló para la realización de biopsias prostáticas; actualmente, y gracias al grupo de Seattle, constituye la base de las técnicas modernas de braquiterapia prostática (Blasco, 1987).

El crecimiento del número de Centros que realizan tratamientos con braquiterapia y el conocimiento de resultados de series con largo seguimiento confirman la eficacia curativa de este tratamiento y han originado cambios en sus indicaciones.

Puede realizarse braquiterapia de **baja tasa de dosis** con implantes permanentes de semillas de I^{125} o Pd^{103} como monoterapia o bien como tratamiento de sobredosis después de radioterapia externa. La braquiterapia de **alta tasa de dosis**, habitualmente realizada con iridio, se ha reservado como tratamiento de sobredosis después de un primer tiempo de radioterapia externa. Actualmente existen resultados preliminares de su utilización como tratamiento exclusivo.

En la tabla siguiente se detallan los criterios de selección y exclusión recomendados por la asociación americana de braquiterapia (ABS) para la realización de braquiterapia prostática con implante permanente (Nag, 1999).

Tabla 12. Indicaciones y criterios de exclusión de la braquiterapia de próstata

Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Esperanza de vida <5 años • Antecedente de RTU prostática con defecto importante de tejido. • Riego quirúrgico inaceptable • Metástasis a distancia
Contraindicaciones relativas
Estos pacientes no son candidatos ideales para la realización de braquiterapia; sin embargo, se han implantado satisfactoriamente. Requieren experiencia.
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pacientes con alto riesgo de complicaciones</u> <ul style="list-style-type: none"> Lóbulos prostáticos medios grandes Radioterapia pélvica previa Sintomatología del tracto urinario bajo caracterizado por la escala de la <i>American Urological Association (AUA)</i> Historia de múltiples cirugías pélvicas Diabetes severa • <u>Dificultades técnicas que pueden dar lugar a dosis inadecuadas</u> <ul style="list-style-type: none"> RTU previa Volumen prostático > 60g en el momento del implante Lóbulo prostático medio prominente Vesículas seminales infiltradas
<p>Braquiterapia como monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> Estadio T1-T2a y Gleason 2-6 y PSA <10 ng/ml
<p>Braquiterapia como sobredosis después de RT externa</p> <ul style="list-style-type: none"> Estadio > T2b-T2c ó Gleason 8-10 ó PSA > 20 ng/ml
<p>Otras posibles indicaciones para realizar braquiterapia como sobredosis después de RT externa</p> <ul style="list-style-type: none"> Invasión perineural Múltiples biopsias positivas Afectación de ambos lóbulos RM positiva para afectación capsular
<p>Combinación de braquiterapia con hormonoterapia (incluyendo la braquiterapia como sobredosis)</p> <p style="text-align: center;"><i>Pacientes con volumen prostático > 60 g</i></p>

La braquiterapia intersticial de baja tasa de dosis como tratamiento exclusivo ofrece unos resultados excelentes en pacientes con cáncer de próstata localizado con factores de buen pronóstico (grupo de bajo riesgo). En este grupo, la combinación con radioterapia externa no ha ofrecido ningún beneficio (Blasco, 2000; Potters 2000; Potters, 2003; Grado, 1998).

En pacientes con factores de riesgo intermedio, con Gleason 7 y PSA < 10 ng/ml el tratamiento con implante permanente exclusivo sería una opción razonable (Wallner, (Critz, 2000), sobretodo si se tiene en cuenta que a pesar de aumentar la probabilidad de afectación extracapsular, en el 90% de los casos la enfermedad no superaría un radio de 3 mm (Bastasch, 2003; Davis, 1998; Sohayda, 1998).

En este grupo, muchos autores abogan por la realización de tratamiento combinado de radioterapia externa y sobredosis con braquiterapia, ya sea con implante permanente, tratamiento del cual ya se han comunicado resultados a 15 años (Sylvester, 2004), o con implante temporal con braquiterapia de alta tasa de dosis con iridio con resultados prometedores a 5 años (Martínez, 2003; Galalae, 2002; Mate, 1998). Algunos autores reportan resultados diferentes cuando se compara pacientes con Gleason 3+4 versus Gleason 4+3 tratados con implante permanente, obteniéndose un control bioquímico a 5 años de 78.4% vs 56.7% ($p < 0.001$) respectivamente. Con estos resultados sugieren que en pacientes de riesgo intermedio con Gleason 3+4 podrían tratarse con braquiterapia exclusiva (Potters, 2003).

La utilización en los implantes de I-125 o de Pd 103 no ha demostrado diferencias significativas, a pesar de que inicialmente se consideró la utilización del Pd en tumores de alto grado por tener un tiempo de vida media menor (17 días) que el I-125 (60 días) (Blasko, 2000; Wallner, 2003).

En pacientes con Gleason ≥ 8 , la braquiterapia exclusiva es realmente controvertida y la mayoría de autores consideran su realización como tratamiento de sobredosis después de radioterapia externa para realizar escalada de dosis, ya sea con implante con semillas o con alta tasa de dosis con iridio (Martinez, 2003; Galalae, 2002). Esta misma indicación sería válida para el cáncer de próstata localmente avanzado.

El papel de la hormonoterapia en el control de la enfermedad con implante exclusivo o combinado con radioterapia es incierto. Mientras que algunos autores no han podido demostrar ningún beneficio (Ash, 2004), otros consideran adecuada su utilización en aquellos pacientes con factores de alto riesgo (Reed, 2004; Ciezki, 2004). Algunos autores han obtenido mejor control bioquímico cuando se asocia hormonoterapia neoadyuvante, aunque no han podido demostrar significación estadística en el estudio multivariante (Zelefsky, 2000). En los pacientes con glándulas prostáticas > 50 gramos se puede administrar hormonoterapia neoadyuvante durante 3 meses con el fin de reducir el tamaño y reconvertir la indicación de braquiterapia. No queda claro que la disminución del volumen prostático implique una disminución de la toxicidad y, por lo tanto, la hormonoterapia neoadyuvante sólo estaría indicada en aquellos casos con interferencia del arco púbico.

Desde el punto de vista técnico hay una tendencia a la utilización de técnicas en tiempo real, es decir, se procede a la planificación dosimétrica y a la implantación de las semillas en el mismo acto y no de forma diferida. De esta forma se puede variar la distribución y número de semillas en función de cómo quedan colocadas las semillas definitivamente y se evitan los problemas de cambios de tamaño y forma que presenta la glándula prostática durante el proceso (Subir, 2001).

La resonancia magnética endorectal con espectroscopia permite determinar zonas con alta actividad metabólica, correspondientes a zonas con tumor de alto grado, conjuntamente con el desarrollo de programas informáticos para la fusión de imágenes, ha permitido que algunos autores optimicen los tratamientos, sobredosificando estas zonas con el fin de aumentar el control de la enfermedad (Zelefsky, 2004).

En las tablas 13-16 se muestran los resultados obtenidos con braquiterapia prostática como tratamiento exclusivo con implante permanente, así como los resultados obtenidos en el tratamiento combinado con radioterapia externa, ya sea con semillas o bien con implante temporal con iridio-192.

Recientemente se han comunicado los resultados obtenidos en 169 pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con braquiterapia de alta tasa con Ir-192 como tratamiento exclusivo, con la que se obtuvo un control bioquímico a 4 años del 99% con baja toxicidad (Martinez, 2004). Este grupo considera que sus datos apoyarían el beneficio del hipofraccionamiento en los tejidos con bajo α/β , como se ha sugerido para el tejido prostático (Brenner, 1999; Fowler, 2001).

Tabla 13. Resultados de la braquiterapia como tratamiento exclusivo (I)

AUTOR	N	GRUPO PACIENTES	DEFINICIÓN FALLO BIOQUÍMICO	SEGUIMIENTO (meses)	SVLFB (años)	RESULTADOS SEGÚN FACTORES PRONÓSTICO
Radge (2000)	147	T1c-T2a Gleason < 7	ASTRO	93 (17-144)	66% (12a)	
Blasko (2000)	403	T1-T3	ASTRO	58	88% (10 a)	RB: 94% RI: 84% RA: 54%
	230	T1-T2	2 ↑ PSA consecutivos	41.5	83% (5 a)	RB: 94% RI: 82% RA: 65%
Grimm (2001)	125	T1-T2c Gleason < 7	2. ↑ PSA consecutivos		85.1% (10 a)	LR: 87%
Stock (2003)	243	T1-T2c	ASTRO	75 (61-135)	77% (8 a)	RB: 88% RI: 81% RA: 65%
Merrick (2002)	262	T1-T2b	ASTRO	38.6 (6-73)	92.5% (5 a)	RB: 95.8% RI: 98.1% RA: 79.4%
Beyer (2000)	695	T1-T2	ASTRO	51.3 (1-116.2)	(7 a)	PSA: ≤4 85% PSA: 4.1-10: 66% PSA: >10-20 53% PSA: >20: 33%
Battermann (2000)	249	T1-T3 Gleason ≤ 7	ASTRO	32.8 (6-94)	(5 a)	PSA: <4 92% PSA: 4-10: 90% PSA: >10-20 86% PSA: 20-40 52%
Battermann (2004)	351	T1-T2	ASTRO	59 (24-123)	85% (5 a) 76% (7 a)	RB: 89% RI: 75% RA: 57%
Blank (2000)	2	T1-T2b Gleason ≤ 7	ASTRO	60	61% (5a) 56% (7a)	PSA: ≤8 90% PSA: 9-20 65% PSA: >20 30%
Grado* (1998)	490	T1-T3c	2 ↑ PSA consecutivos	46.9 (22.1-94.6)	79% (5 a)	PSA <10: 88% PSA 10.1-20: 72% PSA >20: 57%
Joseph (2004)	667	T1-T3	ASTRO	31 (18-98.2)	75% (5 a)	RB: 85% RI: 67% RA: 52%

Incluye 72 pacientes que fueron tratados con RTE y braquiterapia.

Tabla 14. Resultados de la braquiterapia como tratamiento exclusivo (II)

AUTOR	N	GRUPO PACIENTES	DEFINICIÓN FALLO BIOQUÍMICO	SEGUIMIENTO (meses)	SVLFB (años)	RESULTADOS SEGÚN FACTORES PRONÓSTICO
Potters (2003)	1029	T1-T2 Gleason 6-8	ASTRO	46 (3-108)	78.2% (5a) 76.2% (7a)	GI 3+3: 81.8% GI 3+4: 78.4% GI 4+3: 56.7% GI 4+4: 50.7%
Wallner (2003)	600	T1c-T2a GI 5-6 PSA:4-10	PSA > 0.5	34.8 (24-57)	90% (3 a)	
Sharkey (1998)	434	T1-T2	ASTRO	27.6	80%(4 a)	PSA≤4 90% PSA4.1-10 75% PSA>10-20 57%
Zelefsky (2000)	248	T1-T2b	ASTRO	48 (12-126)	71%(5 a)	RB: 88% RI: 77% RA: 38%
(2004)	293	T1-T2 PSA ≤ 10 GI ≤ 6	ASTRO	33	96% (5 a)	
Storey (1999)	193	T1-T2 GI ≤ 7	ASTRO	35	63% (5 a)	PSA≤10 76% PSA>10 51%
Peschel* (2001)	210	T1c-T2	PSA > 1	35 (6-84)		RB: 85% RI: 67% RA: 52%

*11% de los pacientes realizaron tratamiento con radioterapia externa.

Tabla 15. Resultados de la braquiterapia como sobredosis después de RT externa (Implante permanente)

AUTOR	N	GRUPO PACIENTES	DEFINICIÓN FALLO BIOQUÍMICO	SEGUIMIENTO (meses)	SVLFB (años)	RESULTADOS SEGÚN FACTORES PRONÓSTICO
Radge (2000)	82	> T2b Gleason > 6	ASTRO	93 (17- 144)	79% (10 a)	
Blasco (2000)	231	T1-T3	ASTRO	58	79% (10 a)	RB: 87% RI: 85% RA: 62%
Sylvester (2004)	223	T1-T3	2 ↑ PSA consecutivos	120 (17-195)	(15 a)	RB: 86% RI: 72% RA: 47%
Dattoli (2003))	161	T1-T3 Gleason ≥ 7 y/o PSA > 10	PSA > 0.2	84 (6-120)	79% (10 a)	
Critz (2000)	689	T1-T2	PSA > 0.2	48 (36-84)	88% (5a)	PSA: ≤ 4 94% PSA: 4.1-10: 93% PSA: > 10-20 75% PSA: 20-40 69%
Zietlin (1998)	212	T1-T3	PSA > 0.5	33 (24-60)	(5a)	PSA ≤ 20 95% PSA > 20 72% T1-T2 97% T3 62%

Tabla 16. Resultados de la braquiterapia como sobredosis después de RT externa (Implante temporal con Iridio).

AUTOR	N	GRUPO PACIENTES	DEFINICIÓN FALLO BIOQUÍMICO	SEGUIMIENTO (meses)	SVLFB (años)	RESULTADOS SEGÚN FACTORES PRONÓSTICO
Martinez (2003)	207	≥ T2b G1 ≥ 7 PSA ≥ 10	ASTRO	56 (7-125)	(5 a)	RB: 85% RI: 75% RA: 50%
Mate (1998)	104	T1-T3	ASTRO	46 (10-89)		PSA ≤ 20 84% PSA > 20 50%
Kovacs (2004)	611	T1-T3	ASTRO	60 (2-183)	77% (5 a) 73% (10 a)	RB: 96% RI: 88% RA: 69%
Barghede (1997)	50	T1-T3	PSA > 2ng/ml	45 (18-92)	96% (3 a)	
Kelly (2004)	442	T1-T3	ASTRO	30 (máx. 75)	(5 a)	RB: 96% RI: 94% RA: 73%

Ante la creciente popularidad que está obteniendo el tratamiento del cáncer prostático con braquiterapia por su baja morbilidad, se ha de recordar que no es un tratamiento inocuo. En las primeras horas después del implante, el paciente puede referir síndrome miccional, dolor perineal, diarrea, dolor abdominal y dolor musculoesquelético secundario a la posición. Los pacientes en los que se ha realizado un implante intersticial con semillas pueden presentar en los 2-3 meses siguientes molestias miccionales que se traducen en aumento de la frecuencia urinaria, urgencia, disuria y cierto grado de síntomas obstructivos. En un 12% de los casos estos síntomas pueden persistir más allá del primer año (Gelblum, 1999). Las medidas higiénico-dietéticas y tratamiento sintomático con antiinflamatorios y/o alfabloqueantes van a permitir que en la mayoría de los casos el paciente pueda realizar su actividad habitual.

La incidencia de retención aguda de orina es variable y oscila entre 1.5-14%; el porcentaje de incontinencia es < 1% cuando no existen antecedentes de RTUP previa y no deba procederse a su realización después del implante para solucionar un cuadro de obstrucción. Con la incorporación de técnicas de implantación en tiempo real, no parece que la existencia de una RTUP aumente el riesgo de incontinencia (Stone, 2000; Wallner, 1997). La asociación con radioterapia externa no parece aumentar la toxicidad génitourinaria (Blasco, 2000).

La incidencia de proctitis se sitúa alrededor del 2% y aumenta a un 6% cuando se asocia radioterapia externa. La toxicidad digestiva grado 3-4 no supera el 1%.

La preservación de potencia sexual en pacientes sin disfunción eréctil previa oscila entre 70-100% (Stock, 1996, Wallner, 1996; Blasco 2002; Beyer, 2000; Bottomley, 2004, Prada, 2003).

En cuanto a la morbilidad presentada por los pacientes tratados con **braquiterapia de alta tasa** con implante de iridio, no se aprecia un aumento de la toxicidad urológica grado 1-2 y presentan una toxicidad grado 3 del 2%. La toxicidad gastrointestinal grado 3 es inferior al 5% y autores con larga experiencia refieren úlcera rectal en un 0.5%. De acuerdo con la serie de Martínez, un 38% presentan algún grado de disfunción eréctil. (Martínez, 2003; Kovacs, Galalae 2002).

2.9.4 Hormonoterapia

Desde que en 1941 se publicó la sensibilidad del cáncer de próstata a la supresión androgénica (Huggins y Hodges, 1941), se han realizado múltiples estudios para investigar su eficacia y apropiado uso. La aparición del PSA como marcador tumoral, conjuntamente con el desarrollo de fármacos menos tóxicos que suprimen la función androgénica de forma potencialmente reversible, han facilitado el desarrollo de este tratamiento (Pollack y Zagars, 1998).

La asociación de la hormonoterapia a la prostatectomía radical no ha podido demostrar un beneficio a largo plazo, mientras que los resultados obtenidos cuando se asocia a radioterapia son prometedores (Mouraviev, 1998).

2.9.4.1 Asociación de Hormonoterapia a Prostatectomía Radical

- **Hormonoterapia Neoadyuvante**

Los objetivos de realizar un tratamiento hormonal previo a una prostatectomía radical serían la posibilidad de reducir el volumen tumoral y, por lo tanto, conseguir una disminución de estadio, reducir el riesgo de márgenes positivos y a largo plazo disminuir el riesgo de recidivas (Mouraviev, 1998).

Ha quedado demostrado que la hormonoterapia neoadyuvante reduce el volumen tumoral entre un 25-50% (Tunn, 1997; Witjes, 1997; Kava 1997; Shulman, 1997).

Múltiples estudios han referido una disminución en el estadio clínico pero, no se ha podido confirmar en el estadio patológico. Se ha comunicado la dificultad del patólogo en la determinación precisa de la extensión del tumor después de realizar un tratamiento hormonal (Tunn, 1997; Witjes, 1997; Labrie, 1997; Kava, 1997; Lee, 1997; Bazinet, 1997; Murphy, 1991).

Estudios randomizados no han demostrado que la hormonoterapia neoadyuvante modifique el tiempo operatorio o el sangrado quirúrgico (Witjes, 1997; Schulman, 1998; Soloway, 1997; Goldenberg, 1997; Schulman, 1997).

Estudios randomizados fase II han demostrado que la hormonoterapia neoadyuvante a la prostatectomía:

1. Reduce el volumen prostático
2. Disminuye el riesgo de márgenes positivos en los estadios T2c
3. No se ha podido demostrar una disminución de la afectación extracapsular ni efecto sobre la progresión de la enfermedad y supervivencia en los estadios clínicos T3.

(Lee 1997; Gómez Veiga, 1998; Kava, 1997; Cookson 1997; Gómez Veiga, 1998; Amling, 1997).

Es necesario esperar un seguimiento más largo para poder demostrar un beneficio en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad para los estadios T2 tratados con hormonoterapia neoadyuvante (Witjes, 1997; Kava 1997; Schulman, 1998).

- **Hormonoterapia adyuvante a prostatectomía**

El objetivo de la administración de hormonoterapia adyuvante a la prostatectomía sería el control de focos microscópicos de enfermedad local o a distancia, demasiado pequeños para ser detectados por técnicas de imagen convencional y que son responsables de la recidiva bioquímica después de una cirugía con intención radical.

Los estudios iniciales que investigaron el uso de la hormonoterapia adyuvante a prostatectomía fueron realizados por el *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)*. Fueron estudios caso-control en los que se investigó el efecto de la administración de DES después de la cirugía versus la administración de un placebo y posteriormente DES ante la evidencia de progresión. La importante toxicidad secundaria a DES impidió realizar un seguimiento suficiente para poder demostrar algún beneficio (Byar, 1988).

Dos estudios retrospectivos demostraron que la hormonoterapia adyuvante a prostatectomía aumentaba la supervivencia libre de progresión en los pacientes con ganglios positivos (Kramolowsky, 1988) y en los estadios II patológicos con o sin márgenes positivos, que mostraban en este último caso una supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años del 78% y 74% respectivamente (Myers, 1992). En ninguno de los dos estudios pudo demostrarse una disminución del riesgo de morir por cáncer de próstata.

El *Medical Research Council* realizó un estudio randomizado para estudiar cuando introducir el tratamiento hormonal. Se comparó el inicio de la hormonoterapia en el momento del diagnóstico versus su inicio cuando progresara la enfermedad. En este estudio se incluyeron tumores de todos los estadios con y sin metástasis. Se pudo apreciar que el grupo de pacientes tratados con hormonoterapia de forma precoz presentaba menor mortalidad por cáncer de próstata (62% vs 71%; $P < 0.001$) (The Medical Research Council, 1997). Debido al relativamente corto período de seguimiento y que algunos pacientes del grupo con tratamiento hormonal diferido fallecieron por cáncer de próstata sin haber iniciado la hormonoterapia, se volvieron a recalcular los datos obtenidos con los ajustes pertinentes, sin poder determinar entonces diferencias significativas en la supervivencia entre los dos grupos.

En un estudio fase III realizado por el *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, 98 pacientes tratados con prostatectomía con afectación ganglionar fueron randomizados a recibir goserolina u orquiectomía versus observación y realización del tratamiento en el momento de progresión. Los resultados mostraron un aumento de la supervivencia global significativo a favor del grupo con hormonoterapia adyuvante con un seguimiento medio de 7.1 años (85.1% vs 64.7% $p = 0.02$). La mortalidad específica por cáncer de próstata también se redujo notablemente en el grupo con hormonoterapia adyuvante (7% vs 32%, $p < 0.01$), así como la incidencia de recidiva (23% vs 84%, $p < 0.001$) (Messing, 1999). Estas diferencias se siguen manteniendo a 10 años según muestra una actualización reciente de los resultados (Messing, 2003).

A partir de lo comentado hasta ahora se puede concluir que la **hormonoterapia neoadyuvante a la prostatectomía no ha podido demostrar un aumento en la supervivencia libre de enfermedad ni tampoco en la supervivencia global. En cambio sí que se ha podido determinar este beneficio cuando se administra de forma adyuvante a la prostatectomía radical en aquellos pacientes con afectación ganglionar.**

2.9.4.2 Asociación de la hormonoterapia a la radioterapia radical

En el tratamiento del cáncer de próstata localizado con radioterapia, se pueden distinguir dos líneas de investigación en continuo desarrollo encaminadas a aumentar el índice terapéutico. Por una parte, la escalada de dosis a la cual ya nos hemos referido anteriormente y, por otra, la combinación de la radioterapia con tratamientos hormonales.

La justificación de la combinación de hormonoterapia con radioterapia radical deriva de datos experimentales y de observaciones clínicas (Pollack, 1998) que han sugerido que la hormonoterapia tendría las siguientes acciones :

1. Reducir el volumen tumoral (Tunn, 1997; Witjes, 1997; Kava 1997; Shulman, 1997, Caubet, 1997)) y teóricamente este hecho se acompañaría de un aumento del flujo sanguíneo, por lo tanto, de una disminución de la hipoxia celular que provocaría un aumento de la radiosensibilidad (Pollack, 1995; Eulau, 1996).
2. La reducción del volumen tumoral implica una reducción del número de células clonogénicas viables y, en consecuencia, de menor número de células que erradicar mediante la radioterapia. (Eualu, 1996)

De acuerdo con los dos puntos anteriores, existe un efecto aditivo cuando se combinan la hormonoterapia y la radioterapia.

3. Aumentar la muerte celular programada o apoptosis cuando se combina la hormonoterapia y la radioterapia de forma secuencial o concomitante, con lo que se obtiene un efecto supraaditivo. Tanto la supresión androgénica como la radioterapia provocan muerte celular y es concebible que las células debilitadas por uno de los tratamientos pueda ser destruida por el otro tratamiento (Eualu, 1996; Hanks, 1985; Hellman, 1996; Zietman, 1997; Meyn, 1993; Stephens , 1993; Akakura, 1993; D'Amico, 1996; English, 1989).
4. Controlar las micrometástasis ocultas (Eulau, 1996).

En un metaanálisis de los artículos publicados sobre la asociación de hormonoterapia y radioterapia en el cáncer de próstata localizado, realizado por el grupo del *William Beaumont Hospital* (Vicini, 1999), se compararon los resultados de 14 estudios retrospectivos en los que se realizó alguna forma de tratamiento hormonal en combinación con radioterapia y se revisaron los resultados de 6 estudios prospectivos randomizados que comparan radioterapia exclusiva versus tratamiento combinado con hormonoterapia

La mayoría de los estudios retrospectivos mostraban un beneficio con el tratamiento hormonal asociado para algún grupo de riesgo en concreto. El grupo del *Fox Chase Cancer Center* obtuvo que el tratamiento con hormonoterapia mejoraba el control bioquímico en los pacientes con factores pronóstico adversos (T_{2c} - T_3 , Gleason ≥ 7 , PSA > 15 ng/ml) (Anderson, 1997). Otros autores también han demostrado un aumento del control local, control bioquímico y supervivencia libre de enfermedad en pacientes de alto riesgo con PSA > 30 ng/ml o pobremente diferenciados y PSA > 10 ng/ml (Pollack, 1995) y en pacientes con afectación ganglionar (Zagars, 1997). En ningún caso se pudo detectar una mejoría de la supervivencia global o causa específica. Otros autores obtuvieron el beneficio de la hormonoterapia en el grupo de pacientes de riesgo intermedio (Duschene, 1996).

Si bien la mayoría de los autores demuestran algún beneficio de la asociación de hormonoterapia a la radioterapia, también se publicaron resultados en los que no se detectaba ningún tipo de beneficio (Arcangeli, 1998; Crook, 1995; Green, 1984; Neglia, 1977).

El grupo del *MSKCC* publicó los resultados de su experiencia con el uso de supresión androgénica máxima durante 3 meses neoadyuvante a radioterapia conformada tridimensional y obtuvo que sólo un 12% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado presentaron una biopsia postradioterapia positiva frente a un 39% de los pacientes tratados con radioterapia exclusiva, siendo esta diferencia altamente significativa ($p < 0.001$). Sin embargo, cuando evaluaron los resultados a 5 años y se compararon con un grupo control tratado en la misma institución con RTC-3D, no se pudo demostrar diferencias significativas en la supervivencia libre de fallo bioquímico, incidencia de metástasis, supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global (Zelevsky, 1998).

En la siguiente tabla se presentan resumidos algunos de estos estudios retrospectivos.

Tabla 17. Estudios retrospectivos comparando irradiación con o sin supresión androgénica.

Series	N	Seg (m)	PSA ng/ml	T	GI	RT (Gy)	Horm	Secuencia			CL	SVLE	SVLM	SG	SVCE	CB
								PreRT	RT	Post						
Anderson 1997	56 56	46 37	>15	T _{2c-3}	≥7	62-79 62-79	HRH±A	X	X				ND ND		31 ^b 55 ^b	
Arcangeli 1998	166 99	100 100	-	T ₁₋₄	-	66-74 66-74	Estrog, HRH±A	0-9m	X	24 m	80 ^d 81 ^d	42.5 ^d 47 ^d	53.3 ^d 45.5 ^d	47 ^d 26 ^d	70 ^d 65 ^d	
Crook 1995	106 94	33 33	-	T _{1b-4}	-	66 66	-	4 m			26• 47•					
Duchesne 1996	54 31	26 26	9.5 22	T ₁₋₃	-	64 64	Cipro- terona	X	X		71 ^b 66 ^b		69 ^b 48 ^b			
Green 1984	17 25	48 48	-	C	-	65-67 65-67	Estrog	2 m	X	6 m		47 ^b 52 ^b				
Neglia 1977	79 75	55 55	-	B/C	-	60-70 60-70	DES	X	X	X			74.7 ^b 63.3 ^b	74.3 ^b 61.3 ^b		
Pollack 1995	81 38	37 22	-	T ₁₋₄	-	66 68	V	V	V	V	66 ^a 85 ^a	55 ^a 82 ^a	87 ^a 97 ^a	90 ^a 97 ^a	19 ^a 85 ^a	
Spry 1996	170 30	55 55	-	A-C	-	63-70 63-70	orquiec	X	X	X		58 ^b 81 ^b		69 ^b 86 ^b		
Zagars 1997	185 100	45 37	*	T ₁₋₃	>7 >7	66-70 66-70	V	V	V	V	56 ^b 91 ^b	49 ^b 86 ^b	84 ^b 90 ^b	95 ^b 82 ^b	85 ^b 32 ^b	
Zelevsky 1998	68 69	36 36	*	T _{1c-3}	≥7 ≥7	75.6 75.6	BAM	3 m	X			68 ^b 74 ^b	67 ^b 76 ^b	82 ^b 87 ^b	32 ^b 38 ^b	

N: número de pacientes; Seg (m): seguimiento en meses; T:estadio; GI:Gleason; Horm: hormonoterapia; CL: control local; SVLE: supervivencia libre de enfermedad; SVLM: supervivencia libre de metástasis; SG: supervivencia global; SVCE: supervivencia causa específica; CB: control bioquímico; ND: no diferencias; LHRH: análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; A: antiandrogénos; V: variable; - : no se menciona; BAM: bloqueo androgénico máximo; * : PSA > 20 o PSA >10 ≤ 20 y Gleason > 7; • porcentaje de biopsias positivas a 18 meses. ^a: incidencia a 3 años; ^b: incidencia a 5 años; ^c: incidencia a 10 años; números en negrita: estadísticamente significativo. (Tabla tomada de Vicini et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:707-713)

- **Hormonoterapia neoadyuvante a la radioterapia**

A nivel experimental se ha podido documentar el beneficio de la hormonoterapia neoadyuvante a la radioterapia.

El grupo del *Massachusetts General Hospital (MGH)* trabajó con las líneas celulares hormonosensibles *Dunning R3327-G* y *Shionogi* y observó que la dosis requerida para el control del 50% del tumor in vivo (TCD50) fue significativamente menor cuando previamente se realizó ablación androgénica. Este hecho indica por lo menos un efecto aditivo de los dos tratamientos (Nakfoor, 1995; Zietman, 1997).

En otro experimento en el que se utilizaron las células *Dunning R3327-G* y la línea LNCaP se observó una interacción con efecto supraaditivo entre la hormonoterapia y la radioterapia cuando la manipulación androgénica precedía a la radioterapia en 72 horas. Se pudo observar que la apoptosis aumentaba entre 5-10 veces cuando la supresión androgénica se realizaba 3 días antes de la administración de una dosis de 7 Gy. Este efecto no se pudo apreciar cuando la ablación androgénica se realizó al mismo tiempo que la radioterapia ni cuando se demoraba la radioterapia 3-4 semanas después de la ablación androgénica (Pollack, 1997; Lim Joon, 1997).

Otros experimentos han sugerido que la hormonoterapia neoadyuvante enlentecería el crecimiento de la fracción de tumor que no se hubiera controlado, lo que se traduce clínicamente en un aumento del tiempo de duplicación del PSA y en el retraso de la progresión clínica (Granfors, 1999; Hanlon, 2002; Kaminski, 2002).

Clínicamente se ha demostrado que la reducción del volumen tumoral previo a la radioterapia se correlaciona generalmente con un aumento de la probabilidad de curación del tumor. Ya en estudios iniciales de la RTOG, se pudo apreciar el mal pronóstico de los pacientes con tumores “bulky”, que presentaban un riesgo > 50% de presentar recidiva local a los 6 años de la radioterapia exclusiva (Pilepich, 1987).

El primer estudio randomizado Fase III de la RTOG que evalúa el papel de la hormonoterapia neoadyuvante fue el **RTOG 86-10**, del cual se publicaron unos resultados preliminares en 1995 (Pilepich, 1995), posteriormente en 1997 (Pilepich, 1997) y con una última actualización de los resultados en el 2001 (Pilepich, 2001). En este estudio se evalúa el beneficio potencial del bloqueo androgénico máximo (análogo de LH-RH + antiandrógeno) administrado 2 meses antes de la radioterapia y 2 meses concomitante con la radioterapia radical en pacientes con tumores de próstata estadio T2-T3 con o sin afectación ganglionar. Con un seguimiento medio de pacientes de 8.6 años para los pacientes vivos, se obtuvo un beneficio significativo en el grupo de tratamiento combinado:

1. Aumento del control local: 70% versus 58% ($p = 0.016$)
2. Disminución de la incidencia de metástasis: 34% vs 45% ($p = 0.04$)
3. Aumento de la supervivencia libre de enfermedad: 33% vs 21% ($p = 0.004$)
4. Aumento del control bioquímico (definido como PSA < 1.5 ng/ml): 16% vs 3% ($p < 0.001$)
5. Aumento de la supervivencia causa específica : 77% vs 69% ($p = 0.05$)

En un análisis secundario realizado en este grupo de pacientes se estudió si la realización de un tratamiento hormonal asociado a la radioterapia implicaría una menor respuesta cuando fuera necesario administrar hormonoterapia de rescate (Shipley, 2002). Los autores concluyeron que:

1. Los 4 meses de supresión androgénica máxima incrementaban significativamente el intervalo libre de recidiva y la incidencia de recidiva y por lo tanto disminuía la necesidad de tratamiento de rescate.
2. Su administración no compromete el efecto de la hormonoterapia de rescate.

En el ensayo realizado por la *Universidad de Québec* (Laverdière, 1997) se comparó la incidencia de biopsias de próstata positivas efectuadas a 12 y 24 meses del fin de la radioterapia en 120 pacientes estadio T2-T4 tratados con radioterapia exclusiva (41 pacientes), 3 meses del bloqueo androgénico máximo antes de la radioterapia (43 pacientes) o el mismo tratamiento neoadyuvante continuando la hormonoterapia de forma concomitante a la radioterapia y 6 meses siguientes a la radioterapia (36 pacientes). Las biopsias de próstata realizadas a los 24 meses a todos los pacientes, fueron positivas en el 65% de los pacientes tratados con radioterapia exclusiva, versus 28% de los pacientes con hormonoterapia neoadyuvante versus 5% de los pacientes que recibieron el tratamiento hormonal durante más tiempo. Estas diferencias alcanzaron significación estadística ($p = 0.00005$).

En un ensayo realizado por la *Universidad de Umea* (Granfors, 1998) se comparó orquiectomía seguida de radioterapia vs radioterapia exclusiva en un grupo de 91 pacientes con tumor de próstata estadio C (42% de los pacientes con afectación ganglionar). Un 61% de los pacientes tratados con radioterapia exclusiva presentó progresión clínica frente a un 31% del grupo con tratamiento combinado ($p = 0.005$); la mortalidad causa específica fue del 44% y el 27% para cada grupo respectivamente ($p = 0.06$). Los autores concluyen que **en los pacientes con afectación ganglionar, la asociación de hormonoterapia a la radioterapia aumenta la supervivencia libre de progresión**, la supervivencia causa específica y la supervivencia global respecto a los pacientes que sólo realizaron radioterapia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

- **Hormonoterapia adyuvante a la radioterapia**

La evidencia de que la supresión androgénica adyuvante a la radioterapia implica un beneficio, se basa únicamente en resultados clínicos (Pollack y Zagars, 1998).

En el primer estudio randomizado (Del Regato, 1979) en el que se evaluó la realización de un tratamiento hormonal (estrógenos, orquiectomía o ambas cosas) adyuvante a la radioterapia en pacientes con tumores de próstata estadio C, no pudo demostrarse beneficio, aunque se sugirió que el estudio carecía del número de pacientes suficiente.

Posteriormente, en un grupo de pacientes de características similares, se evaluó la eficacia del DES administrado como tratamiento adyuvante a la radioterapia (Zagars,

1988). No pudo demostrarse una mejoría de la supervivencia pero sí un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad, persistiendo este efecto a 10 y 15 años de seguimiento. Sin embargo, también se pudo observar un exceso de morbilidad y mortalidad secundaria a DES.

En un análisis secundario retrospectivo realizado a partir de los resultados del ensayo randomizado **RTOG 75-06** en el que se comparaba la radioterapia exclusiva en próstata versus radioterapia incluyendo un primer tiempo de irradiación pélvica en estadios localmente avanzados (Pilepich, 1987), se observó como resultado colateral que el grupo que recibió hormonoterapia en los 60 días de la radioterapia presentaba un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, aumento del tiempo hasta la aparición de metástasis y supervivencia global. Sin embargo, en el análisis multivariante sólo se apreció una tendencia en la reducción de la recidiva local.

En el estudio de la **RTOG 83-07** (Pilepich, 1989, 1995), se comparó la eficacia y la toxicidad del megestrol y DES administrado 2 meses antes y durante la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Con un seguimiento medio de 7 años, se observó que el control locoregional aumentaba de forma notable en el grupo en el que se asoció este tratamiento hormonal, respecto a los resultados obtenidos en un grupo control histórico tratado con radioterapia exclusiva.

En el estudio **RTOG 85-31** (Pilepich, 2003) que surgió de forma paralela al RTOG 86-10, se analizaron los resultados de 945 pacientes con tumor de próstata estadio T3, de los cuales, 477 fueron tratados con goserolina adyuvante que se iniciaba la última semana de la radioterapia y se continuaba de forma indefinida, mientras que 468 pacientes realizaron radioterapia exclusiva y se iniciaba la hormonoterapia en el caso de recidiva. Los resultados (publicados en 1997 y posteriormente actualizados en el 2001), con un seguimiento medio de 5.6 años indicaban un beneficio a favor el grupo con tratamiento hormonal calculado a 8 años:

1. Una disminución de la recidiva local: 23% vs 37% ($p < 0.0001$).
2. Menor incidencia de metástasis: 27% vs 37% ($p < 0.0001$).
3. Aumento de la supervivencia libre de enfermedad: 36% vs 25% ($p < 0.0001$).
4. Incremento de la supervivencia libre de fallo bioquímico (PSA < 1.5 ng/ml): 32% vs 8%.
5. No se pudo detectar diferencias significativas en cuanto a supervivencia causa específica: 16% vs 21%.
6. Tampoco se pudo detectar diferencias significativas en cuanto a supervivencia global: 49% vs 47%.
7. Sólo en el grupo de pacientes con Gleason 8-10 pudo obtenerse un incremento significativo de la supervivencia global: 38% vs 25% ($p = 0.036$).

En la última actualización de los resultados, se observó un **beneficio en la supervivencia global estimada a 10 años para el grupo que recibió tratamiento combinado** respecto al grupo tratado exclusivamente con radioterapia (53% vs 38%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En un análisis derivado del anterior estudio se analizaron los resultados obtenidos en los pacientes con afectación ganglionar. En este estudio se obtuvo una menor incidencia de metástasis en el grupo con hormonoterapia adyuvante (24.5% vs 41.3%; $p = 0.02$) y aumento de la supervivencia libre de progresión (teniendo en cuenta PSA < 1.5 ng/ml : 55% vs 11%; $p = 0.0001$). No se alcanzaron diferencias significativas en cuanto a supervivencia causa específica (82% vs 77%) ni supervivencia global (73% vs 65%) (Lawton, 1997).

En el estudio randomizado de la **EORTC** (Bolla 1997, 2002) se comparó la radioterapia exclusiva con radioterapia asociada a un análogo de la LH-RH en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado. El estudio incluye pacientes con estadio T₁-T₂ grado 3 y estadios T₃-T₄ N₀-N₁. 198 pacientes recibieron radioterapia exclusiva y 203 fueron tratados con un ciproterona durante un mes y un análogo de LH-RH durante 3 años a partir del primer día de la radioterapia. En ambos grupos se realizó radioterapia pélvica 50 Gy y sobredosis en próstata hasta 70 Gy. Los resultados obtenidos con un seguimiento medio de 66 meses indicaron un beneficio a favor del grupo tratado con hormonoterapia:

1. Aumento de la supervivencia libre de fallo bioquímico: 76% vs 45% ($p < 0.001$).
2. Aumento de la supervivencia libre de enfermedad: 74% vs 40% ($p < 0.0001$).
3. Mejoría de la supervivencia causa específica: 94% vs 79% ($p = 0.0001$).
4. Supervivencia global superior: 78% vs 62% ($p = 0.0002$).

Cuando se analizaron los estadios T₃-T₄ N₀ exclusivamente, seguía manteniéndose el beneficio de la hormonoterapia, con una supervivencia global claramente superior en el grupo con tratamiento combinado: 78% vs 60% ($p = 0.0001$) y supervivencia causa específica: 94% vs 78% ($p = 0.001$) (Bolla, 1997, 2002).

El período de 3 años de hormonoterapia fue sugerido empíricamente y en 1997 la EORTC puso en marcha el protocolo 22961 que compara radioterapia asociada a hormonoterapia durante 2.5 años versus 6 meses de bloqueo androgénico máximo. También se ha puesto en marcha otro estudio en el que se compara la administración de hormonoterapia adyuvante en pacientes con PSA elevado después de RT o prostatectomía versus su administración de forma diferida.

En un ensayo internacional (participan centros americanos, europeos, surafricanos, australianos y de México) que incluye 8.113 pacientes con cáncer de próstata localizado se valora la eficacia de la administración de un antiandrógeno (bicalutamida 150 mg) adyuvante a prostatectomía, radioterapia u observación. Con un seguimiento medio de 3 años, se ha podido constatar una reducción del riesgo de progresión objetiva del 42%. Cuando se analiza por separado el grupo de pacientes tratados con radioterapia, se ha observado que esta maniobra hormonal reduce el riesgo de presentar fallo bioquímico en un 58%. El beneficio de **la administración de bicalutamida adyuvante a radioterapia es más evidente en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad** (Payne, 2003).

En un metanálisis (Roach, 2000) en el que se analizan los resultados de 5 estudios fase III de la RTOG (7506, 7706, 8307, 8531 y 8610) que incluyen un total de 2.200 pacientes, se valora el efecto sobre la supervivencia causa específica y la supervivencia

global que tiene la administración de hormonoterapia de corta y larga duración (4 meses y ≥ 2 años) asociada a la radioterapia. Los pacientes con tumores T3Nx y Gleason 2-6, N+ y Gleason 2-6 o T1-T2 y Gleason 7 que recibieron hormonoterapia de corta duración asociada a radioterapia presentaban una supervivencia causa específica mejor que el grupo tratado con radioterapia exclusiva (83% vs 57%; $p < 0.001$). En los pacientes con tumores T3 y Gleason 7, N+ y Gleason 7 ó T1-T2 y Gleason ≥ 8 , así como en el grupo de pacientes con tumores T3 y Gleason ≥ 8 ó N+ y Gleason ≥ 8 , se observó una mejoría en la supervivencia causa específica y supervivencia global cuando se asociaba hormonoterapia de larga duración. Los autores concluyen que **los pacientes con tumores de alto riesgo deben ser tratados con hormonoterapia de larga duración. Los pacientes con tumores de bajo riesgo con PSA > 20 ng/ml tienen mayor supervivencia libre de enfermedad con hormonoterapia pero no queda claro durante cuánto tiempo debe administrarse.**

En el diseño del estudio **RTOG 94-13** se tuvo en cuenta 2 cuestiones clave en el tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo:

1. La realización de radioterapia pélvica electiva versus radioterapia prostática exclusiva.
2. La secuencia de la hormonoterapia en relación con la realización de la radioterapia.

En este estudio se analizaron los resultados de 1292 pacientes con cáncer de próstata estadio T_{1c}-T₄, PSA ≤ 100 ng/ml, con riesgo de presentar ganglios positivos > 15% o estadios T_{2c}-T₄ y Gleason ≥ 6 . Los pacientes recibieron 2 meses de hormonoterapia neoadyuvante y 2 meses concomitante con la radioterapia, o bien, hormonoterapia adyuvante durante 4 meses al finalizar la radioterapia. En función del tratamiento recibido se diferenciaban 4 grupos:

1. 322 pacientes realizaron hormonoterapia neoadyuvante y concomitante + radioterapia pélvica y sobredosis en próstata.
2. 323 pacientes realizaron hormonoterapia neoadyuvantes y concomitante + radioterapia en próstata exclusiva.
3. 322 pacientes realizaron radioterapia pélvica y sobredosis en próstata + hormonoterapia adyuvante.
4. 325 pacientes realizaron radioterapia prostática exclusiva + hormonoterapia adyuvante.

La incidencia de fallo bioquímico a 4 años para el grupo 1 fue del 30% versus 43% en el grupo 2 ($p = 0.003$). No se pudieron encontrar diferencias en el tiempo de aparición de fallo bioquímico.

A partir de los resultados se pudo establecer que el grupo 2 tenía 1.52 veces más riesgo de presentar progresión de la enfermedad y morir por cáncer de próstata que el grupo 1. La toxicidad ≥ 3 fue baja independientemente del campo de irradiación: 1.7% en el grupo con radioterapia pélvica y 0.6% en el grupo con radioterapia exclusiva de próstata. El grupo en el que se realizó irradiación pélvica mostró una tendencia a presentar mayor toxicidad aguda y crónica gastrointestinal grado 3, sin llegar a ser significativo.

Este ensayo fase III demostró que **la radioterapia pélvica asociada a hormonoterapia neoadyuvante y concomitante se asociaba significativamente a un aumento de la supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes con riesgo de afectación ganglionar > 15 %**. No se pudo demostrar una ventaja entre la hormonoterapia de corta duración (4 meses) adyuvante-concomitante y la hormonoterapia adyuvante (4 meses) (Roach, 2003).

A partir de los resultados de los ensayos RTOG 85-32 y RTOG 86-10, se realizó un estudio (Horwitz, 2001) en el que se analizaba el beneficio de la hormonoterapia de larga duración versus corta duración asociada a radioterapia en el cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico (no se incluyen pacientes con afectación ganglionar ni tampoco los tratados previamente con cirugía). Este estudio comprende:

1. 575 pacientes el estudio RTOG 85-32
 - a. 280 pacientes recibieron hormonoterapia de larga duración (indefinido)
 - b. 295 pacientes realizaron radioterapia exclusiva y hormonoterapia en caso de progresión.
2. 418 pacientes del estudio RTOG 86-10
 - a. 210 pacientes recibieron hormonoterapia de corta duración (4 meses)
 - b. 208 pacientes realizaron radioterapia exclusiva y hormonoterapia en caso de progresión.

Los autores concluyeron que la hormonoterapia asociada a radioterapia consigue una mejoría estadísticamente significativa frente a radioterapia exclusiva en control bioquímico (14% fallos bioquímicos en el grupo con hormonoterapia de larga duración frente a 41% en el grupo con radioterapia exclusiva; $p= 0.0002$), supervivencia libre de metástasis (la incidencia de metástasis fue del 28% en el grupo con tratamiento combinado frente 39%; $p= 0.05$) y supervivencia causa específica (18% pacientes murieron por cáncer de próstata en el grupo con hormonoterapia frente a 24%; $p = 0.0008$), sin que se puedan determinar diferencias significativas en cuanto a supervivencia global.

En el análisis multivariante determinaron que el Gleason > 7 y el uso de hormonoterapia de larga duración eran factores pronóstico independientes para supervivencia libre de fallo bioquímico, supervivencia libre de metástasis y supervivencia causa específica. El único factor pronóstico de supervivencia global fue el Gleason > 7.

En el estudio **RTOG 92-02** (Hanks, 2003) se incluyeron 1554 pacientes con cáncer de próstata estadios T2c-T4, PSA < 150 ng/ml. Todos los pacientes fueron tratados con supresión androgénica máxima durante 2 meses de forma neoadyuvante a la radioterapia y 2 meses más de forma concomitante a la radioterapia. La radioterapia incluía un primer tiempo pélvico (dosis de 44-50 Gy), seguido de sobredosis a nivel de próstata hasta una dosis de 70 Gy. Después de la radioterapia los pacientes fueron randomizados a seguir tratamiento con un análogo de la LH-RH (goserolina) durante dos años versus no tratamiento adyuvante. Con un seguimiento medio de 5.8 años para todo el grupo y de 6.3 años para los pacientes vivos, se obtuvieron los siguientes resultados, que muestran un beneficio a favor de la hormonoterapia adyuvante:

- 1 Aumento de la supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 46.4% vs 28.1% ($p < 0.0001$).
- 2 Disminución de la incidencia de metástasis: 11.5% vs 17% ($p = 0.001$).
- 3 Menor progresión local : 6.4% vs 12.3% ($p = 0.001$).
- 4 Mejor supervivencia causa específica a 5 años: 94.6% vs 91.2% ($p = 0.001$).
- 5 Reducción del número de muertes por cáncer de próstata: 24% vs 38% ($p = 0.001$). No obstante, el grupo tratado con hormonoterapia presentó mayor número absoluto de muertes, a expensas de muertes por otras causas (los autores indicaron la existencia de un mayor número de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica en el grupo que realizó hormonoterapia).
- 6 No se detectaron diferencias significativas en la supervivencia global a 5 años: 80% vs 78.5%. Esta diferencia sí que alcanzó significación estadística cuando se analizaron los resultados por separado de los pacientes con Gleason 8-10: 81% vs 70.7% ($p = 0.044$).
- 7 En el grupo con hormonoterapia adyuvante se pudo apreciar un aumento de la toxicidad gastrointestinal crónica, con una incidencia a 8 años de 2.9% vs 1.2 % ($p = 0.037$).

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los estudios fase III comparando radioterapia exclusiva y asociada a hormonoterapia.

Tabla.18 .Estudios Fase III comparando irradiación con o sin supresión androgénica.

Series	N	Seg (m)	PSA ng/ml	T	GI*	RT (Gy)	Horm	Secuencia			CL	SVLE	SVLM	SG	SVCE	CB
								PreRT	RT	Post						
EORTC (2001)	207 208	66 66	NC NC	T ₁₋₄	≥ 7	70	BAM		Sí	3 a.		94^b 79^b	74^b 40^b	78^b 62^b	94^b 79^b	
RTOG 8531 (2003)	477 468	5.6 a 5.6 a	NC NC	T ₃	2-10	60-70	LH-RH			∞	77^d 61^d		25^{cd} 39^{cd}	53^d 38^d		30^d 9^d
Laverdiere	41 43 36	NCNC NC	11.2 7.4 9.2	B1-T _{3c}	NCN C NC	64 64 64	BAM BAM	3m 3m	Sí Sí							66.7 ^a 72.4^a 84.6^a
RTOG 8610	226 230	6.7 a	NC NC	T ₂₋₄ ±N+	2-10	65-72	BAM	2m	Sí		70^f 58^f	33^f 21^f	34^{df} 45^{df}	53 ^f \$ 44 ^f	77^f 69^f	16^f 3^f
RTOG 8307	100 98	79 79	NC NC	T _{2b-3}	NC NC	65-70 65-70	Megace DES	2m 2m	Sí Sí		84 ^c 79 ^c			55 ^c 55 ^c		
Zagars	40 38	174 174	NC NC	C	NC NC	70 70	DES			∞	78 ^b 94 ^b	49 ^b 71^b	52 ^b 71 ^b	73 ^b 68 ^b		
Granfors	45 46	111 111	NC NC	T ₃₋₄	NC NC	65 65	Orq.	Si	Sí	∞		39 ^d 79 ^d			56 ^d 73^d	
RTOG 9202	761 753	5.8 a	<150	T _{2c-4}	2-10	65-70	BAM	4m 4m	Sí Sí	24m	93.6 87.7	46.4^b 28.1^b	11.5^{''} 17^{''}	80 ^b 78.5 ^b	94.6^b 91.2^b	72^b 44.5^b
RTOG 9413	1292	59.5	<100	T _{1c-4}	≥6	70.2 70.2 p+70.2 p+70.2	BAM BAM BAM BAM	2m 2m 2m 2m	Sí Sí Sí Sí			44.3 ^e 49.8 ^e 59.6^e 48.9 ^e				57.2 ^e 63.5 ^e 69.7^e 63.3 ^e

N: número de pacientes; Seg (m): seguimiento en meses; T:estadio; GI:Gleason; Horm: hormonoterapia; CL: control local; SVLE: supervivencia libre de enfermedad; SVLM: supervivencia libre de metástasis; SG: supervivencia global; SVCE: supervivencia causa específica; CB: control bioquímico; ND: no diferencias; LHRH: análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante; A: antiandrogénos; V: variable; - : no se menciona; BAM: bloqueo androgénico máximo; * : PSA > 20 o PSA >10 ≤ 20 y Gleason > 7; \$: significación estadística para Gleason 2-6 (70% vs 52%). “ : incidencia de metástasis; ^a : incidencia a 3 años; ^b : incidencia a 5 años; ^c : incidencia a 7 años; ^d :incidencia a 10 años; ^e :incidencia a 4 años; ^f :incidencia a 8 años; p: radioterapia pélvica; ∞: indefinido; números en negrita: estadísticamente significativo. *Tabla tomada y modificada de Vicini et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:707-713)*

Los resultados de estos estudios han llevado a considerar la radioterapia combinada con hormonoterapia, como tratamiento de elección en el cáncer de próstata localmente avanzado.

Algunos autores han sugerido que la hormonoterapia exclusiva sería una alternativa terapéutica (Fowler, 2002). En un estudio en el que se tratan 208 pacientes con orquiectomía o análogos de LH-RH + antiandrógeno durante 1 mes (8% de los pacientes realizaron supresión androgénica máxima durante todo el tratamiento), se obtuvo una supervivencia causa específica y SG del 92% y 59% respectivamente a 5 años y 80% y 41% a 8 años. El único factor pronóstico independiente de supervivencia causa específica fue el Gleason ≥ 8 ; las enfermedades asociadas fueron el único factor pronóstico de supervivencia global. 13/208 (6%) pacientes presentaron toxicidad mayor secundaria al tumor.

Se ha sugerido que la hormonoterapia asociada a radioterapia puede aumentar la morbilidad de la radioterapia. En un estudio en el que se analizaban 712 pacientes, se observó que la administración de 3 meses de hormonoterapia neoadyuvante se asociaba de forma significativa a la toxicidad gastrointestinal grado 2 (Schulteiss, 1997).

Otros autores han referido un aumento del riesgo de presentar sangrado rectal tardío cuando se administra hormonoterapia adyuvante (Sanguineti, 2002; Fiorino, 2002, Hanks, 2003).

En otros casos no se ha podido demostrar una asociación entre hormonoterapia y toxicidad rectal (Zeleftsky, 1999; Skwarchuk, 2000, Zapatero, 2004). Varios autores han considerado que los parámetros dosimétricos serían factores más relevantes de toxicidad rectal (Fiorino, 2002, Skwarchuk, 2000, Huang, Zapatero, 2004).

Se aprovechó el estudio **RTOG 94-06**, que es un estudio prospectivo fase I/II para la evaluación de la escalada de dosis (Michalsky, 2000; Ryu, 2002), para analizar si los pacientes que recibieron tratamiento hormonal asociado a la radioterapia, presentaban una toxicidad diferente a la de los pacientes que realizaron radioterapia exclusiva (Valicenti, 2003). Este estudio incluye 547 pacientes con cáncer de próstata, estadios T1-T3 y los niveles de dosis analizados fueron 68.4 Gy, 73.8 Gy y 79.2 Gy. En ningún caso se realizó radioterapia pélvica electiva. 207/ 547 pacientes realizaron 2-3 meses de hormonoterapia neoadyuvante. En el estudio univariante de factores asociados a toxicidad se pudo observar que la hormonoterapia neoadyuvante se asociaba a un aumento del riesgo de presentar toxicidad génito-urinaria aguda grado 2 (32% vs 33%; $p = 0.009$). En el estudio múltivariante, el único factor asociado a un aumento de toxicidad génito-urinaria fue que se hubiera irradiado un volumen $\geq 30\%$ de la vejiga con una dosis \geq a la dosis de referencia. También se pudo observar que aquellos pacientes con síndrome prostático previo que realizaron hormonoterapia neoadyuvante tenían 4.3 veces más riesgo de presentar toxicidad miccional aguda ($p= 0.0113$).

Los autores concluyeron que este estudio presentaba unas limitaciones:

1. No es un estudio randomizado
2. La realización de hormonoterapia adyuvante puede aumentar las complicaciones
3. No existe una evaluación de la función urinaria basal.

A pesar de que un aumento de la dosis de radioterapia ha contribuido a una mejoría notable de los resultados, los pacientes del grupo de alto riesgo continúan manteniendo un riesgo de recidiva local o a distancia superior al 60% (Zelevsky, 2003).

La hormonoterapia de larga duración adyuvante a la radioterapia ha demostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes del grupo del alto riesgo (Bolla, 2002) este tratamiento se ha asociado a una morbilidad no despreciable derivada de la supresión androgénica. Por ello, algunos autores han considerado que un tratamiento más intenso y de menor duración constituido por quimioterapia y hormonoterapia neoadyuvante y concomitante a radioterapia con escalada de dosis podría considerarse como una alternativa en el tratamiento de los pacientes de alto riesgo. En este sentido se publicó la experiencia de 23 pacientes tratados con vinblastina+estramustina y radioterapia con una dosis de 75.6 Gy (Ryan, 2004). La supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 años fue del 39% y la supervivencia libre de metástasis del 78%. La incidencia de metástasis fue del 22%, comparable a la obtenida en el estudio de la EORTC en el que se administraban 3 años de hormonoterapia adyuvante a la radioterapia (Bolla, 2002). La morbilidad fue similar a la obtenida en los estudios con escalada de dosis publicados por los mismos autores. Como conclusión, reconocen que la vinblastina no es el quimioterápico que ha demostrado el mayor efecto en el cáncer de próstata, pero los resultados justifican la realización de los ensayos con taxanos que se están llevando a cabo actualmente, tanto como tratamiento neoadyuvante a la radioterapia (Hussain, 2003; Kumar, 2004) como a la prostatectomía (Eastham, 2003; Dreicer, 2004; Hussain, 2003).

Como resumen a todo lo expuesto hasta ahora en referencia a la asociación entre radioterapia y hormonoterapia se puede afirmar las siguientes conclusiones:

1. La mayoría de estudios retrospectivos han determinado un beneficio en la asociación de hormonoterapia a la radioterapia, aunque también se han publicado estudios que no han demostrado este beneficio, sobretodo cuando se comparan los resultados de la hormonoterapia neoadyuvante con los derivados de series en las que se ha empleado técnicas de RTC-3D.
2. Los resultados obtenidos a partir de metanálisis y estudios prospectivos randomizados han evidenciado un beneficio (aumento de la supervivencia causa específica y de la supervivencia global) de la hormonoterapia de larga duración en los pacientes con tumores localmente avanzados. En estos pacientes se aconseja realizar hormonoterapia neoadyuvante-concomitante a la radioterapia durante 2-4 meses y continuar con hormonoterapia adyuvante durante 2-3 años.
3. En el grupo de riesgo intermedio no existe evidencia del beneficio de la hormonoterapia, pero los estudios apuntan a que un tratamiento neoadyuvante de 2-3 meses seguido de hormonoterapia de corta duración (6 meses), sería suficiente.

Quedan pendientes responder las siguientes incertidumbres:

1. Si existe alguna indicación del tratamiento combinado en los pacientes con enfermedad de bajo riesgo.
2. Si el empleo de hormonoterapia neoadyuvante podría sustituir la administración de dosis de radioterapia superiores a 70 Gy.
3. Si un tratamiento con hormonoterapia adyuvante < 2 años es suficiente en el tratamiento del cáncer localmente avanzado o, por el contrario, es necesario alargar su duración equiparándose a los protocolos actuales en el cáncer de mama.
4. Si la asociación de hormonoterapia aumenta la morbilidad de la radioterapia.

2.9.5 Crioterapia

Los primeros tratamientos del cáncer de próstata con crioterapia (congelación de la próstata) se realizaron en la década de los 60, con técnicas de cirugía abierta, resultando en una importante incidencia de recidivas y una alta toxicidad (Gonder, 1996; Flocks, 1971; Reuter, 1972; Bonney, 1982). El desarrollo de las técnicas de ecografía transrectal y el abordaje quirúrgico transperineal, así como un mejor conocimiento de la criobiología dieron lugar a un renovado interés por la crioterapia como alternativa terapéutica del cáncer de próstata. Las primeras experiencias de la crioterapia vía transperineal continuaban ofreciendo baja eficacia y alta morbilidad. Los resultados a 20 años de estas experiencias mostraron recidiva de la enfermedad en 78.4% de los pacientes con una mortalidad por cáncer de próstata del 47.1%. Como mínimo un 67% de los pacientes presentaron recidiva local (Porter, 1997).

En 1993 se publicaron los primeros resultados con la técnica actual (Onik, 1993). En las técnicas de crioterapia de primera (cirugía abierta) y segunda generación (transperineal) se utilizaba nitrógeno líquido; en los tratamientos con crioterapia de tercera generación (transperineal) se utiliza argón.

La crioterapia induce a la muerte celular por varios mecanismos (Han, 2004):

1. Deshidratación y consiguiente desnaturalización proteica debida a la creación de un ambiente hiperosmolar extracelular secundario a la cristalización.
2. Ruptura directa de la célula por los cristales y hielo.
3. Estasis vascular.
4. Lesión endotelial con agregación plaquetar e isquemia secundaria a la formación de trombos.
5. Apoptosis.

Las series de pacientes tratados con crioterapia de segunda generación obtienen entre 60-90% de supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años (utilizan un valor de PSA nadir < 0.5 ó 1 ng/ml, o bien, la definición propuesta por la ASTRO (Long, 2001; Bang, 2002). Los resultados obtenidos en un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se recoge la experiencia de 5 centros americanos, mostraron una supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 años del 76% para el grupo de bajo riesgo, 67% para el grupo de riesgo intermedio y 41% para el grupo de alto riesgo (Long, 2001).

Las complicaciones asociadas a la crioterapia se deben a la congelación de tejido sano como la uretra, esfínter, musculatura pélvica, recto y uréter. La incidencia de incontinencia oscila entre 1.3-7.5%. Se ha descrito retención de orina y síndrome miccional del tracto urinario bajo en 3-13% de los pacientes. El riesgo de fístula rectouretral es $\leq 0.5\%$, pero aumenta notablemente en aquellos pacientes que realizaron radioterapia externa previamente, llegando a ser del 8.7% en algunas series (Lee, 1994, 1997; Patel, 1996; Miller, 1994; Coogan 1995; Weider, 1995; Shinohara, 1996; Pisters, 1997; de la Taille, 2000;). El porcentaje de impotencia sexual es del 53-95%. Actualmente está en investigación la crioterapia con preservación de bandeletas neurovasculares (Han, 2004).

La crioterapia es un procedimiento que se asocia con un bajo riesgo quirúrgico. Se puede realizar en régimen ambulatorio, con posibilidad de repetir el procedimiento en casos de persistencia de la enfermedad o recidiva local. Es necesario tener resultados a más largo plazo antes de considerarlo como una alternativa terapéutica inicial del cáncer de próstata. Puede considerarse su indicación en pacientes mayores de 70 años y/o alto riesgo quirúrgico o como tratamiento de las recidivas locales después de radioterapia externa.

2.9.6 Vigilancia

Algunos autores han considerado la vigilancia sin tratamiento como una opción razonable en pacientes de edad avanzada (esperanza de vida inferior a 10 años) con cáncer de próstata localizado asintomático (Chodak, 1994) con tumores de pequeño volumen y de buen pronóstico (densidad de PSA < 0.15 ng/ml, Gleason ≤ 6 , ≤ 3 cilindros de la biopsia infiltrados por tumor y $\leq 50\%$ del cilindro invadido) (Epstein, 1994), sin reducir la esperanza de vida según señalan estudios retrospectivos y prospectivos (Chodak, 1994; Steinberg, 1998; Johansson, 1997; Albertson 1995).

Los estudios de abstención terapéutica realizados en la época previa a la utilización del PSA han mostrado una supervivencia causa específica a los 10 años oscilando entre 85-90% (Thompson, 1994; Johansson, 1994; Adolfsson, 1997), pero otros autores han publicado peores resultados, con supervivencia global del 15% y supervivencia causa específica del 42% a los 10 años; esta última desciende a un 4% en los estadios T3-T4 (Borre, 1997).

Algunos estudios realizados posteriormente, utilizando la determinación de PSA como método de diagnóstico precoz y por tanto no comparables con los anteriores por cuanto la enfermedad se diagnosticaba antes, han presentado, como es de esperar, resultados mejores, con supervivencia causa específica a los 10 años del 98% (Zietman, 2001) y

supervivencia libre de metástasis a los 8 años del 95% (Carter, 2003). Estos resultados podrían deberse al sesgo temporal originado a partir de la determinación del PSA para el cribaje del cáncer de próstata localizado asintomático.

El estudio randomizado comparando prostatectomía radical (347 pacientes) versus observación (348 pacientes) en el cáncer de próstata localizado demostró resultados similares a los 5 años de seguimiento, pero, tras un seguimiento de 8 años, los pacientes que realizaron prostatectomía radical presentaron menor incidencia de persistencia y/o recidiva local (19.3% vs 61.1%; $p < 0.001$), menor incidencia de metástasis (13.4% vs 27.3%; $p = 0.03$) y menor mortalidad por cáncer de próstata (7.1% vs 13.6%; $p = 0.02$) (Holmberg, 2002).

Actualmente está en marcha un estudio randomizado (*The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: PÍVOT*) (Wilt, 1997) diseñado para comparar la supervivencia y calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía radical versus observación; espera reclutar 1000 pacientes y obtener resultados en el año 2008.

Hasta ahora no se han publicado estudios randomizados comparando la observación con la RTC-3D. En un estudio prospectivo de casos control (Kramer, 2004), incluyendo 69 pacientes por rama y con un seguimiento medio de 48 meses, no pudieron detectarse diferencias significativas entre los pacientes que realizaron RTC-3D (supervivencia global: 95% y supervivencia libre de metástasis: 95%) y los que realizaron observación (94% y 100% respectivamente). Los autores concluyen que es necesario un seguimiento superior para determinar si ambas opciones siguen siendo comparables.

Consideraciones respecto a los resultados obtenidos con observación en el cáncer de próstata localizado:

1. La mayoría de estudios incluyen pacientes mayores de 70 años.
2. La existencia de patología asociada influye en la elección de tratamiento u observación y produce desviaciones si no se randomiza.
3. Entre un 32-73.2% pacientes realizaron un tratamiento de forma diferida (en función del tiempo de duplicación de PSA y/o el estadio inicial) (Adolfsson, 1997, 1999; Zietman, 2001; Carter, 2003).

Los pacientes con edad inferior a 70 años tienen mayor probabilidad de realizar un tratamiento diferido si escogen la observación como primera opción (Carey, 2003). Actualmente se están analizando los resultados de los pacientes que inicialmente escogieron la observación y que realizaron otro tratamiento posteriormente (215/313 pacientes), para compararlos con los de los pacientes que realizaron un tratamiento con intención curativa como primera opción (Carter, 2003).

2.9.7 Otros Tratamientos: HIFU

Se han utilizado los ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) para la destrucción de tejidos de forma focal, sin lesionar los tejidos que atraviesa. El transductor genera temperaturas que exceden los 80° y genera a través de la piel y/o mucosas un proceso de trombosis, necrosis y consiguiente destrucción del tejido.

Esta técnica se investigó inicialmente en animales y en humanos durante la década de los 40 y 50 para destruir de forma selectiva regiones del sistema nervioso central (Fry, 1954). Posteriormente se utilizó en el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata y se ha extendido su utilización a otras localizaciones (Fry, 1978; Wu, 2001).

En el tratamiento del cáncer de próstata se procede a la colocación en el recto de un transductor conjuntamente con un balón con líquido. Este balón actúa como interfase y en algunas ocasiones se encarga del enfriamiento de la pared rectal. Este tratamiento se realiza bajo anestesia local o regional y puede repetirse varias veces.

Es difícil comparar los resultados de HIFU con los obtenidos con prostatectomía o radioterapia, debido a que las series actuales tienen un seguimiento corto, los criterios de control son muy variables y la técnica está en continuo cambio. Se ha publicado que un 36-90% de los pacientes alcanzan un PSA < 1ng/ml (Uchida, 2002; Gelet, 2000; Kiel, 2000). En cuanto a la toxicidad, estos autores han publicado un porcentaje de incontinencia moderada del 0-13%, siendo severa en 0-5% de los pacientes con una incidencia de retención de orina prolongada que oscila entre 0-32%; estenosis uretral: 2-17%, fístula rectouretral: 0.5-5% e impotencia sexual: 24-77%.

Actualmente se considera la HIFU como un tratamiento en investigación, siendo necesario esperar el resultado de ensayos con un seguimiento más largo que nos permitan definir su eficacia.

3 HIPÓTESIS DE TRABAJO

En el período comprendido entre 1979-1999, fueron tratados 981 pacientes con cáncer de próstata localizado con radioterapia externa con intención curativa en el Servicio de Oncología Radioterápica del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*. La revisión y actualización exhaustiva de las historias clínicas de estos pacientes, la codificación de la información en una base de datos, sobre la que se han aplicado todas las comprobaciones posibles para la detección de errores y la realización depurada de los análisis estadísticos pertinentes nos permitirían estudiar en este grupo:

1. Subgrupos homogéneos definidos a partir de la estratificación gracias al elevado número de pacientes.
2. Los factores inherentes al paciente o al tratamiento con capacidad pronóstico de fallo bioquímico, progresión de la enfermedad, recidiva local, metástasis, muerte por cáncer de próstata y supervivencia global.
3. La correlación con la evolución clínica de la definición de fallo bioquímico propuesta por la Sociedad Americana de Radioterapia (ASTRO), actualmente aceptada como forma de valoración precoz de resultados.
4. La capacidad curativa de la radioterapia externa en el cáncer de próstata.
5. La toxicidad derivada de los tratamientos del cáncer de próstata con radioterapia y las variables asociadas a su aparición.

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 CONSIDERACIONES SOBRE LA RECOGIDA DE DATOS

Se han revisado 981 historias clínicas de pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa en el Servicio de Oncología Radioterápica del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, en el período comprendido entre 1979-1999. A partir de los datos recogidos en la base de datos, se ha realizado una estadística descriptiva e inferencial que nos ha permitido conocer los resultados en cuanto a control de la enfermedad y supervivencia, así como desarrollar estudios de asociación y correlación entre variables.

En el proceso de revisión clínica se han seguido los siguientes pasos:

1. *Identificación de los pacientes a incluir*

Para la selección del listado de pacientes a revisar se ha consultado el registro de tumores del Departamento de Oncología del HSCSP, donde constaba la localización del tumor y el estadiaje según la valoración realizada durante la primera visita del Servicio. También se ha consultado base de datos de facturación de tratamientos de radioterapia del Servicio de Oncología Radioterápica.

2. *Diseño de la base de datos*

Se ha utilizado el programa *access*. Más adelante se describen las diferentes variables recogidas.

3. *Recogida de datos e introducción en la base de datos*

Todos los datos se recogieron según un protocolo de codificación y por escrito. Posteriormente se procedió a la introducción de éstos en la base de datos.

4. *Depuración y corrección de datos*

Para reducir al máximo las posibilidades de error, se cotejaron y se verificaron los datos, realizando múltiples comprobaciones y depuraciones para detectar variables dependientes con datos imposibles. En todos los casos en los que aparecieron datos dudosos se procedió a la revisión de la historia clínica de nuevo.

5. *Análisis de datos, comprobación, valoración e informe.*

Todo el análisis de datos y su tratamiento estadístico se ha realizado en el Servicio de Epidemiología del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, con la ayuda del Dr. Ignasi Gich a quien he citado en los agradecimientos.

4.2 BASE DE DATOS: CODIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD, DEL TRATAMIENTO, DE LOS RESULTADOS EVOLUTIVOS Y DE LA ENFERMEDAD

A continuación presento la hoja de codificación utilizada en la base de datos que, en su formato *Access* queda a disposición del lector.

1. ***Número de orden***

Número consecutivo con el que se identifican todos los datos de filiación del paciente.

2. ***Nº de Historia clínica***

3. ***Fecha de Nacimiento***

4. ***Fecha del primer síntoma***

En algunos pacientes no queda claro este dato pues referían unos síntomas compatibles con síndrome prostático de varios años de evolución previamente al diagnóstico o bien, no existía ningún síntoma y el estudio del probable cáncer prostático se realizó a partir del resultado de PSA en un análisis de rutina.

5. ***Fecha del diagnóstico***

Se ha considerado la fecha de la biopsia de próstata diagnóstica.

6. ***Estadio***

Originariamente se recogió esta información según constaba en las historias clínicas, de acuerdo con la clasificación de Whitmore-Jewet y la clasificación TNM. Para los cálculos estadísticos todos los pacientes se reestadiaron según la clasificación TNM 1997.

1. T_{1b}
2. T_{1c}
3. T_{2a}
4. T_{2b}
5. T_{3a}
6. T_{3b}
7. T₄
8. A₂
9. B₁
10. B₂
11. C₁
12. C₂
13. D₁

7. ***Gleason***

Después de revisar gran parte de las historias clínicas, observamos que en la mayoría de casos teníamos la información del grado de Gleason sumatorio y en pocas ocasiones los 2 componentes. Con el fin de no perder información se decidió recoger el Gleason sumatorio (de 2 a 10).

8. Fecha de PSA inicial

9. PSA inicial

En el caso de existir varios valores correspondientes a diferentes determinaciones obtenidas antes de la biopsia, hemos escogido el valor más alto.

10. PSA pre-radioterapia

Es el PSA previo al inicio de la irradiación, después de haber realizado tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia, o bien, alguna maniobra quirúrgica que haya podido hacer descender el PSA inicial.

11. Estadío quirúrgico

Estadío patológico en la pieza de prostatectomía

1. pT₂
2. pT_{3a}
3. pT_{3b}
4. pT₄

12. Gleason quirúrgico

Grado de Gleason en la pieza de prostatectomía (2-10)

13. Márgenes de resección positivos

1. 0
2. 1
3. >1

14. Orquiectomía

0. No
1. Sí

15. Fecha orquiectomía

16. Tratamiento con DES o estrógenos

0. No
1. Sí

17. Fecha inicio tratamiento con DES o estrógenos

18. Tratamiento con antiandrógenos

0. No
1. Sí

19. Fecha inicio del tratamiento con antiandrógenos

20. ***Tratamiento con análogos LH-RH***
 0. No
 1. Sí
21. ***Fecha inicio del tratamiento con análogos LH-RH***
22. ***Tiempo de tratamiento hormonal (meses)***
23. ***Tratamiento con quimioterapia***
 0. No
 1. Sí
24. ***Fecha de inicio de quimioterapia***
25. ***RTUP previa***
 0. No
 1. Sí
26. ***Fecha de RTUP***
27. ***Cirugía previa***
 0. No
 1. Prostatectomía
 2. Prostatectomía+linfadenctomía
 3. Linfadenectomía por laparotomía
 4. Linfadenectomía laparoscópica
 5. Adenomectomía
28. ***Fecha de cirugía***
29. ***Motivo de la indicación de radioterapia***
 1. Iniciativa propia
 2. Edad > 70 años
 3. Cardiopatía
 4. Neumopatía
 5. Vasculopatía
 6. Edad +EPOC
 7. Enfermedad avanzada
 8. Enfermedad residual

Dentro de *iniciativa propia* se han incluido aquellos pacientes que han escogido ellos mismos realizar radioterapia después de conocer las diferentes modalidades de tratamiento radical y, también, aquellos pacientes para los que otro especialista (oncólogo médico, urólogo...) ha considerado la radioterapia como primera opción de tratamiento sin que exista contraindicación para la realización de prostatectomía.

En nuestro medio, se considera una *edad de 70 años* como edad límite para la valoración de prostatectomía, por lo que la edad puede ser un criterio de indicación de radioterapia.

Las opciones 3-6 hacen referencia a patología asociada que aumenta el riesgo quirúrgico y disminuye la esperanza de vida.

Enfermedad avanzada hace referencia a los estadios localmente avanzados, T3-T4 y/o afectación ganglionar y/o aquellos casos con valores de PSA y/o Gleason sugestivos de enfermedad no órganoconfinada.

Enfermedad residual hace referencia a aquellos casos en que después de una maniobra quirúrgica (RTU, adenomectomía o prostatectomía) persiste enfermedad local.

30. *Fecha de inicio de la radioterapia*

31. *Fecha fin radioterapia*

32. *Energía utilizada*

1. Co60
2. RX 18 MV
3. RX 6 MV
4. Co60+RX 18MV

33. *Técnica de irradiación*

1. Box + Box
2. Box + pendular
3. Box + AP-PA
4. AP-PA + Pendular
5. Box próstata
6. Pendular

En las opciones 1,2,3 y 4 el primer componente hace referencia a la técnica utilizada para la irradiación de la pelvis y el segundo componente a la técnica de sobredosis. Las opciones 5 y 6 corresponden a tratamientos exclusivos a nivel de la próstata

34. *Fraccionamiento de la radioterapia*

1. 1.8 Gy / sesión
2. 1.8 Gy + 2 Gy/sesión
3. 2 Gy /sesión

La opción 2 correspondería a un fraccionamiento de 1.8 Gy en pelvis y de 2 Gy para el tiempo de sobredosis.

35. *Dosis pelvis (Gy)*

36. *Dosis próstata (Gy)*

37. ***“GAP” durante el tratamiento (días)***
38. ***Respuesta a la radioterapia***
 0. No
 1. Sí
 Se ha considerado que un paciente ha respondido a la radioterapia cuando no presentaba clínica sugestiva de enfermedad, el tacto rectal se había normalizado y el valor de PSA era < 1 ng/ml (para los pacientes pertenecientes a la época pre-PSA, sólo se tenía en cuenta los 2 criterios primeros).
39. ***Fecha de respuesta a la radioterapia***
40. ***PSA 2 (ng/ml)***
 Es equivalente al PSA pre-radioterapia
41. ***Fecha de PSA 2***
42. ***PSA 3 (ng/ml)***
 Se corresponde con la primera determinación de PSA recogida a partir del fin de la radioterapia.
43. ***Fecha de PSA 3***
 A partir de aquí se han recogido de forma sucesiva las determinaciones de PSA que se han realizado en cada visita de seguimiento con su correspondiente fecha. En la base de datos aparecen entradas hasta *PSA N° 25 y su fecha correspondiente*, llegando hasta el campo 87.
88. ***Toxicidad por cirugía***
 0. No
 1. Incontinencia
 2. Impotencia
 3. Infección
 4. Estenosis uretral
 5. Fístula
 6. Linfocele
 7. Otras
89. ***Toxicidad por hormonoterapia***
 0. No
 1. Sofocaciones
 2. Impotencia
 3. Ginecomastia
 4. Toxicidad hematológica
 5. Otras

90. Toxicidad por quimioterapia

- 0. No
- 1. Toxicidad hematológica
- 2. Toxicidad digestiva
- 3. Otras
- 4. Exitus

Para la valoración de la toxicidad por radioterapia aguda y tardía se ha utilizado la escala propuesta por la RTOG (Cox,1995). La escala RTOG divide la toxicidad en aguda, hasta el día 90 del inicio de la radioterapia y tardía, cuando persiste o aparece más allá de los 90 días. Por otra parte, la escala propuesta por la RTOG, si bien surgió como una necesidad para evaluar protocolos de ensayos clínicos, ha pasado a ser la escala más ampliamente utilizada en la asistencia clínica diaria y también la que más se ha empleado en recientes publicaciones

Tabla 19. RTOG/EORTC. Tabla de morbilidad aguda por radioterapia

ÓRGANO TEJIDO	GRADO				
	0	1	2	3	4
TRACTO DIGESTIVO BAJO PELVIS	Alteraciones del ritmo intestinal(en frecuencia o cualidad) que no precisan tratamiento. Discomfort rectal que no requiere analgésicos.	Diarrea que precisa drogas parasimpaticolítica s. Descarga mucosa que no necesita compresas. Dolor rectal o abdominal que precisa analgésicos	Diarrea que precisa soporte parenteral. Descarga de sangre o mucosa severa que precisa compresas. Distensión abdominal (niveles radiográficos demostrativos de dilatación de asas intestinales).	Diarrea que precisa soporte parenteral. Descarga de sangre o mucosa severa que precisa compresas. Distensión abdominal (niveles radiográficos demostrativos de dilatación de asas intestinales).	Obstrucción aguda o subaguda. Fístula o perforación. Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. Dolor abdominal o tenesmo que requiere tubo de aspiración continuo o cirugía.
GÉNITO URINARIO	Aumento al doble de la frecuencia miccional o de la nicturia del hábito pretratamiento. Disuria, urgencia que no requiere medicación.	Frecuencia miccional o nicturia (menos frecuente que cada hora). Disuria, espasmo vesical que requiere anestesia local.	Frecuencia con urgencia miccional y nicturia cada hora o más frecuente. Disuria, dolor pélvico, espasmo vesical que requiere narcóticos. Hematuria macroscópica con o sin coágulos.	Frecuencia con urgencia miccional y nicturia cada hora o más frecuente. Disuria, dolor pélvico, espasmo vesical que requiere narcóticos. Hematuria macroscópica con o sin coágulos.	Hematuria que precisa transfusión. Obstrucción vesical aguda que no es secundaria a los coágulos. Ulceración o necrosis.

Tabla 20. RTOG/EORTC. Tabla de morbilidad tardía por radioterapia

ÓRGANO TEJIDO	GRADO					
	0	1	2	3	4	5
INTESTINO DELGADO - GRUESO	Diarrea leve. Retortijones leves. Movimientos intestinales 5 veces al día. Descarga de moco rectal o sangrado leve.	Diarrea moderada y cólico. Excesivo moco rectal o sangrado intermitente. Movimientos intestinales > 5 veces al día.	Obstrucción o sangrado que precisan tratamiento quirúrgico.	Necrosis . Perforación. Fístula.	Exitus	
VEJIGA	Ligera atrofia epitelial. Leves telangectasias. Hematuria microscópica.	Frecuencia moderada. Telangectasias generalizadas. Hematuria macroscópica intermitente.	Frecuencia severa y disuria. Telangectasias severas generalizadas (con petequias frecuentes) Hematuria frecuente. Reucción de la capacidad de la vejiga <150 cc.	Necrosis. Vejiga contraída (capacidad < 100 cc). Cistitis hemorrágica severa.	Exitus.	

91. Toxicidad digestiva aguda por Radioterapia

0. No toxicidad
1. Toxicidad grado 1 de la RTOG
2. Toxicidad grado 2 de la RTOG
3. Toxicidad grado 3 de la RTOG
4. Toxicidad grado 4 de la RTOG

92. Toxicidad genitourinaria aguda por radioterapia

0. No toxicidad
1. Toxicidad grado 1 de la RTOG
2. Toxicidad grado 2 de la RTOG
3. Toxicidad grado 3 de la RTOG
4. Toxicidad grado 4 de la RTOG

- 93. Toxicidad cutánea aguda por radioterapia**
0. No toxicidad
 1. Toxicidad grado 1 de la RTOG
 2. Toxicidad grado 2 de la RTOG
 3. Toxicidad grado 3 de la RTOG
 4. Toxicidad grado 4 de la RTOG
- 94. Toxicidad digestiva crónica por radioterapia**
- No toxicidad
0. Toxicidad grado 1 de la RTOG
 1. Toxicidad grado 2 de la RTOG
 2. Toxicidad grado 3 de la RTOG
 3. Toxicidad grado 4 de la RTOG
 4. Toxicidad grado 5 de la RTOG
- 95. Toxicidad génitourinaria crónica por radioterapia**
- No toxicidad
0. Toxicidad grado 1 de la RTOG
 1. Toxicidad grado 2 de la RTOG
 2. Toxicidad grado 3 de la RTOG
 3. Toxicidad grado 4 de la RTOG
 4. Toxicidad grado 5 de la RTOG
- 96. Disfunción eréctil previa a radioterapia**
0. Desconocido
 1. No erecciones
 2. Disminución de la potencia sexual
 3. Potencia sexual preservada
- 97. Disfunción eréctil después de radioterapia**
0. Desconocido
 1. No erecciones
 2. Disminución de la potencia sexual
 3. Potencia sexual preservada
- 98. Tratamiento de la toxicidad**
0. No tratamiento
 1. Tratamiento médico sintomático
 2. Colostomía de descarga
 3. Colectomía
 4. Dilataciones uretrales
 5. Cistectomía
 6. Electrocoagulación
 7. Cámara hiperbárica
- 99. Resolución de la toxicidad**
0. No
 1. Sí

2. Parcialmente
- 100. *Recidiva local***
0. No
1. Sí
- 101. *Fecha de recidiva local***
- 102. *Recidiva regional***
0. No
1. Sí
- 103. *Fecha de recidiva regional***
- 104. *Metástasis***
0. No
1. Óseas
2. Hepáticas
3. Pulmonares
4. Cerebrales
5. Otras
- 105. *Fecha de Metástasis***
- 106. *Biopsia prostática después de radioterapia***
0. No
1. Sí
- 107. *Fecha de la biopsia***
- 108. *Resultado de la biopsia***
0. Negativa
1. Positiva
2. Indeterminada
- 109. *Tratamiento de rescate***
0. No
1. Radioterapia
2. Hormonoterapia
3. Quimioterapia
4. Quimioterapia+Hormonas
5. Radioterapia+ Hormonas
6. Quimioterapia+ Radioterapia
7. Quimioterapia+Radioterapia+Hormonas
8. Braquiterapia de próstata

110. Estado en el último control

1. Vivo sin enfermedad
2. Vivo con elevación de PSA
3. Vivo con recidiva local
4. Vivo con recidiva regional
5. Vivo con metástasis
6. Muerto por cáncer de próstata
7. Muerto por otra neoplasia
8. Muerto por toxicidad de los tratamientos
9. Muerto por otras causas

111. Fecha del último control**112. Observaciones (campo de texto no codificado)****4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todos los datos se han procesado con el programa estadístico SPSS (V 11.5)

Estadística descriptiva

Para las variables cualitativas se ha facilitado el porcentaje y el número de casos; para las variables cuantitativas la media y la desviación típica.

Estadística inferencial

La asociación entre dos variables cualitativas y la comparación estadística de medias entre grupos se ha realizado construyendo las tablas de contingencia y aplicando el test de Chi-cuadrado. Siempre que se ha podido se ha realizado el test exacto de Fisher y en su defecto se ha dado la significación asintótica mediante la razón de verosimilitud.

Para aquellas variables con carácter ordinal se ha realizado una aproximación por la prueba de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se ha utilizado la prueba de “t de Student”. En el caso de realizar la comparación entre más de dos grupos se ha realizado un análisis de la varianza (ANOVA). Para el cálculo de la Odds ratio y límites exactos de confianza del 95% se ha utilizado el programa *statcalc* del *epiinfo* versión 5. Para el cálculo de las supervivencias actuariales se ha utilizado el método de Kaplan-Meier y para la comparación de curvas el test de log-rank.

En aquellos casos que se ha considerado relevante, se han utilizado tests multivariantes. Para el estudio de variables cualitativas se han utilizado modelos log-lineales; para el estudio de variables cuantitativas el análisis de la varianza más complejos y cuando se han comparado supervivencias se han realizado estudios de riesgos proporcionales o regresión de Cox.

Para todos los análisis se ha definido como nivel de significación el 5% ($\alpha = 0.05$). En todos los casos se ha realizado una aproximación bilateral.

4.4 DESCRIPCIÓN DEL GRUPO ESTUDIADO

Todos los pacientes incluidos en el estudio son pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado confirmado mediante biopsia prostática. Los primeros pacientes tratados se estadiaron clínicamente de acuerdo con la clasificación de Jewet (comentada en la introducción). Posteriormente, a partir de 1997, la clasificación clínica utilizada en la práctica asistencial diaria fue la clasificación TNM de la UICC. En el momento de realizar el estudio estadístico y con el fin de disminuir el número de estratificaciones, se estadiaron todos los pacientes de forma retrospectiva siguiendo los criterios de la clasificación TNM de la UICC del año 1997.

La procedencia de los pacientes remitidos a nuestro Centro es variable estando implicados en el tratamiento varios especialistas: médico de familia o internista, urólogo, oncólogo médico y oncólogo radioterapeuta. Algunos pacientes llegan a nuestro Servicio después de haber realizado un tratamiento hormonal durante un tiempo variable, lo que no siempre nos permite realizar una óptima valoración inicial del estadio. También el tipo y el tiempo de tratamiento sistémico ha ido variando a lo largo del tiempo, lo que nos ha obligado a realizar agrupaciones que facilitaran el estudio estadístico.

4.5 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

4.5.1 Clasificación de los pacientes según el motivo de elección de radioterapia externa como tratamiento del cáncer de próstata

La mayoría de los pacientes que hemos tratado han llegado a nuestro Servicio después de haber sido valorados por el urólogo como no candidatos a realizar prostatectomía radical. En nuestra serie en sólo 161 pacientes (16.5%) se consideró la radioterapia como tratamiento de primera elección.

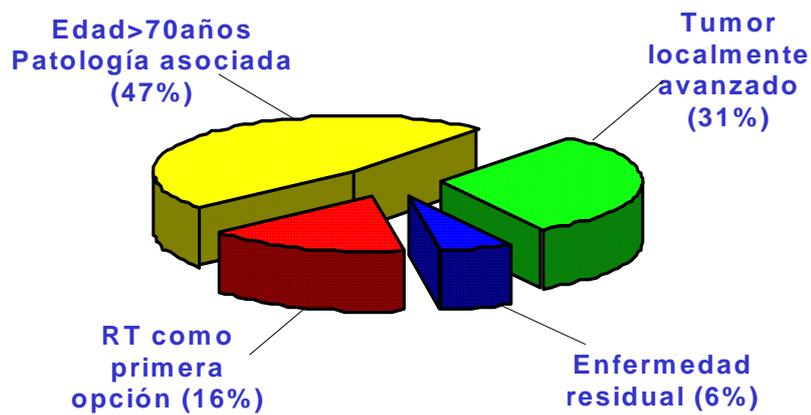


Figura 6. Distribución de los pacientes según el motivo de indicación del tratamiento con radioterapia

4.5.2 Edad

La edad media de los pacientes es de 68.6 años con una mediana de 66.71 años. Rango: 44-84 años.

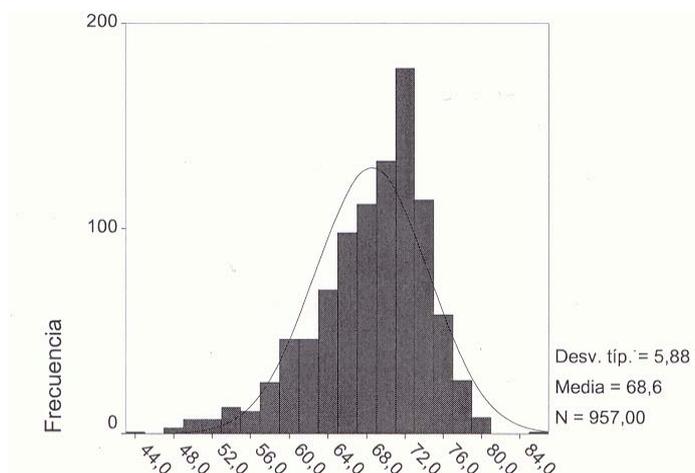


Figura 7. Histograma de frecuencias de edad del grupo estudiado

4.5.3 Clasificación de los pacientes según la extensión de la enfermedad

La serie estudiada no incluye ningún paciente con diseminación a distancia en el momento del diagnóstico; 24% de los pacientes son estadio T₁, 45% estadio T₂, 29% estadio T₃, 1% estadio T₄ y un 1% presentaban afectación ganglionar (N+).

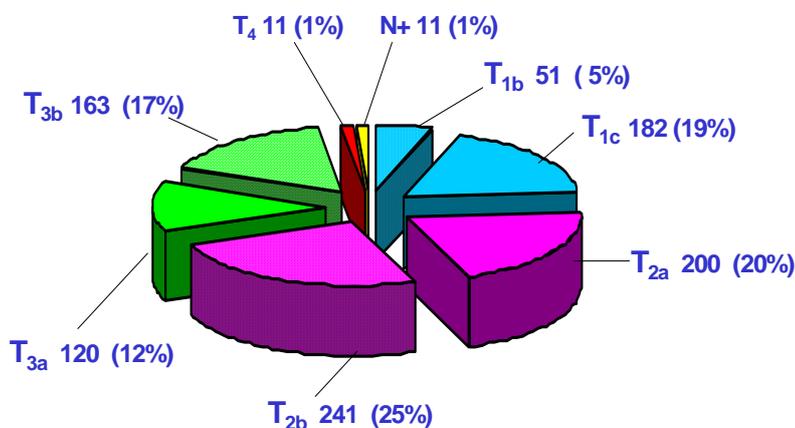


Figura 8. Clasificación de los pacientes según estadio (TNM 1997)

4.5.4 Distribución de los pacientes según grado Gleason combinado

En el estudio histopatológico constaba el grado de Gleason combinado en 861/981 pacientes. Predominan los tumores moderadamente diferenciados que se corresponden con un grado de Gleason de 5-7 y que representan un 60% (586 pacientes).

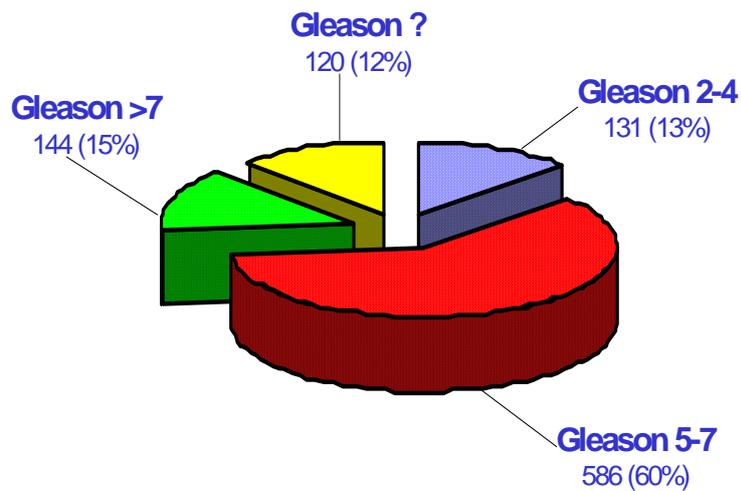


Figura 9. Distribución de los pacientes según el grado de Gleason combinado conocido en 861/981 pacientes.

4.5.5 Clasificación de los pacientes según el valor de PSA en el momento del diagnóstico

Se ha podido conocer el PSA inicial en 811/981 pacientes. La mediana de PSA fue de 11.3 ng/ml, con un valor mínimo de 1 ng/ml y un valor máximo de 564 ng/ml. De estos pacientes, 673/811 presentan suficientes determinaciones seriadas de PSA después del tratamiento con radioterapia para la valoración del fallo bioquímico si lo hubiera.

De 568 pacientes que previamente realizaron un tratamiento hormonal, en 312 casos se obtuvo el PSA post-hormonoterapia previamente al inicio de la radioterapia, con una media de 2.02 ng/ml, mediana de 0.49 ng/ml y con un valor mínimo de 0.01 ng/ml y máximo de 45 ng/ml.

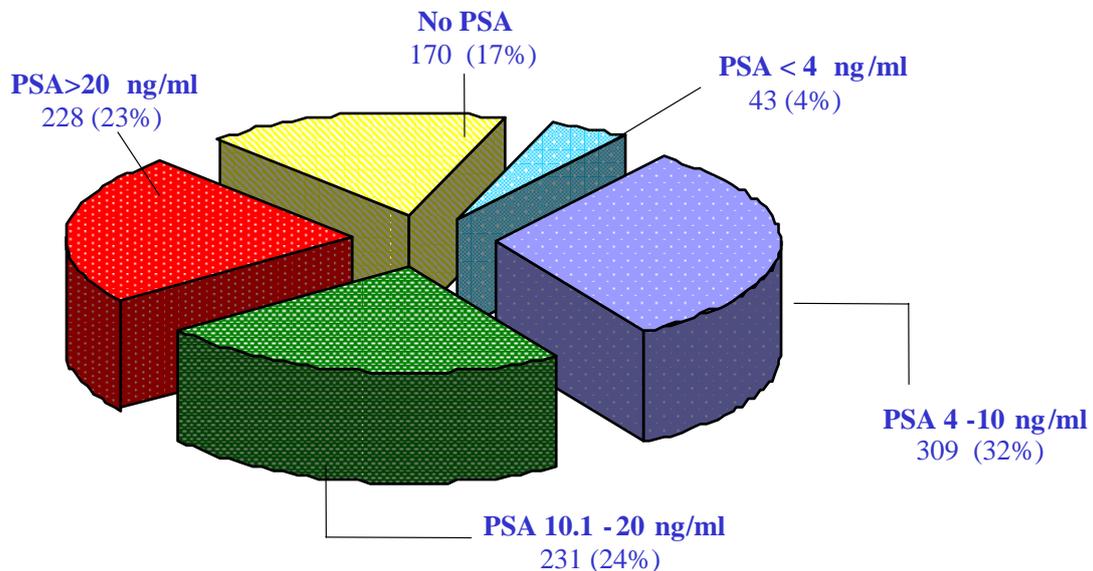


Figura 10. Clasificación de los pacientes según el valor de PSA inicial conocido en 811/981.

4.5.6 Clasificación de los pacientes según factores pronóstico

A partir de los estudios prospectivos en los que se analiza el control bioquímico y la supervivencia libre de fallo bioquímico, se han podido establecer unos grupos de riesgo en función de las variables en el momento del diagnóstico que de forma independiente afectan la evolución del PSA después de la radioterapia (ver pág. 30). A continuación se definen dichos grupos y se muestra la distribución en los mismos de la serie estudiada. De los 981 pacientes en 735 conocíamos las 3 variables necesarias (estadio, PSA y Gleason) para poder incluirlos en un grupo de riesgo (no se han incluido los estadios T4 y N+).

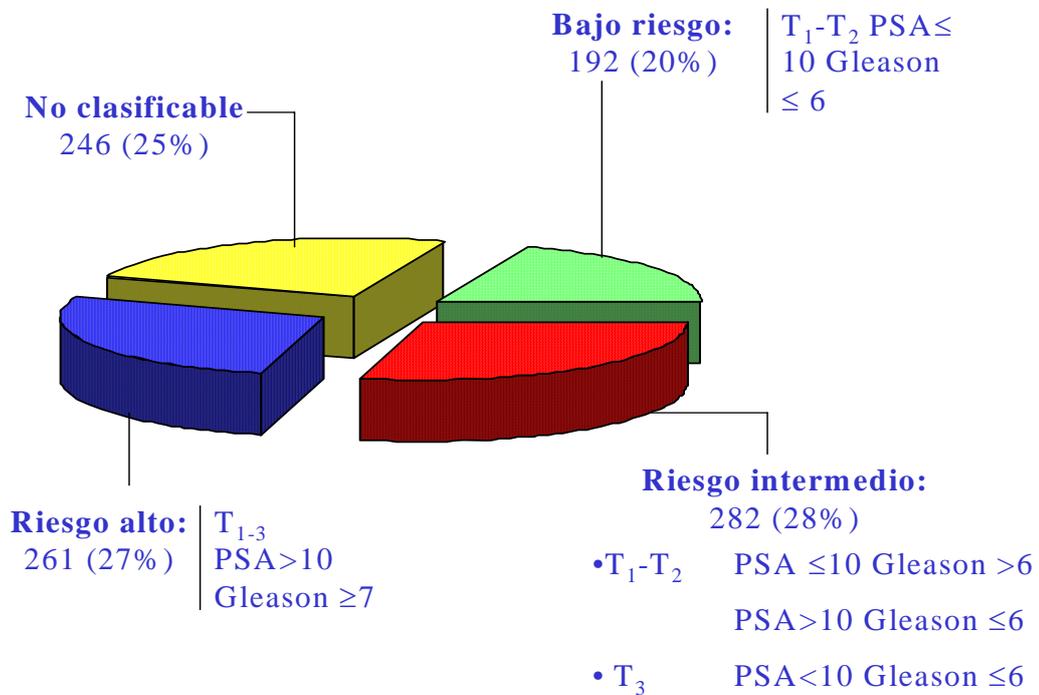


Figura 11. Agrupación de 735/981 pacientes en grupos de riesgo de acuerdo con el PSA, Gleason y estadio (Riesgo intermedio si 1 factor y riesgo alto si 2 factores)

4.6 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO REALIZADO

4.6.1 Evolución de los tratamientos en el período que comprende el estudio

Debido a que el período de estudio es de 20 años, hemos asistido a una evolución y cambio de las técnicas de radioterapia desde la época inicial en que se irradiaba la pelvis con 2 campos paralelos y opuestos hasta los primeros 75 primeros pacientes en los que se introdujeron técnicas de planificación tridimensional en el estudio dosimétrico.

El tratamiento hormonal que se ha asociado a la radioterapia también ha variado a lo largo del tiempo. Desde la utilización de estrógenos en la época más inicial, pasando por la castración quirúrgica con orquiectomía y finalmente la castración química con análogos de la LH-RH y antiandrógenos.

En un corto período comprendido entre 1986-1988 se realizaron linfadenectomías obturadoras de estadiaje, procedimiento que posteriormente se abandonó por no aportar ningún beneficio.

4.6.2 Tratamientos previos a la radioterapia

4.6.2.1 Tratamientos quirúrgicos

En 213/981 pacientes se había realizado RTU previamente por presentar síndrome prostático con compromiso miccional. Sólo en 51/213 pacientes (5.2%) se realizó el diagnóstico de adenocarcinoma a partir de la RTU.

Entre 1986 y 1998 se realizaron 31 linfadenectomías obturadoras, inicialmente por laparotomía y entre 1994-1996 por laparoscopia, con el objetivo de mejorar el estadiaje. En 6 pacientes se realizó RTU al mismo tiempo.

La serie también incluye 34 pacientes que se trataron con prostatectomía radical y que posteriormente presentaron recidiva bioquímica que se valoró como probable recidiva local. Este grupo se ha incluido en el análisis conjunto dado el pequeño número que representa (3%), aunque en otro apartado se hace referencia de forma individualizada. De estos 34 pacientes 5 tenían antecedentes de RTU.

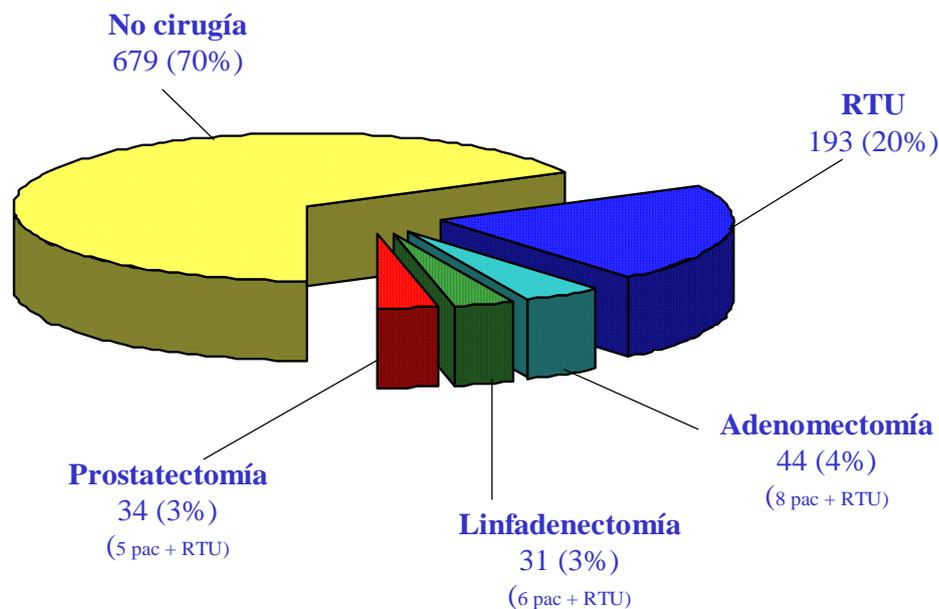


Figura 12. Cirugía previa a la radioterapia en 213/981 pacientes

4.6.2.2 Hormonoterapia

Un 58% de los pacientes (568/981) han recibido algún tipo de tratamiento hormonal, mayoritariamente análogos de LH-RH combinado con antiandrógenos, lo que se conoce como bloqueo androgénico máximo (BAM). Entre los años 1981-1988 el tratamiento hormonal que se asociaba a la radioterapia eran los estrógenos, concretamente el dietil-estil-bestrol (DES). Este tratamiento ocasionaba una toxicidad importante, principalmente episodios de trombosis y ginecomastia que en muchas ocasiones requería realizar irradiación de la glándula mamaria. Los pacientes llegaban desde el centro de procedencia en curso de tratamiento hormonal y por ello la duración del tratamiento hormonal es muy variable, oscilando entre 1 y 72 meses; el tiempo medio es de 9 meses y la mediana de 6 meses. Los diferentes análisis estadísticos se han realizado considerando 525 pacientes que realizaron hormonoterapia con análogos de LH-RH y/o antiandrógenos.

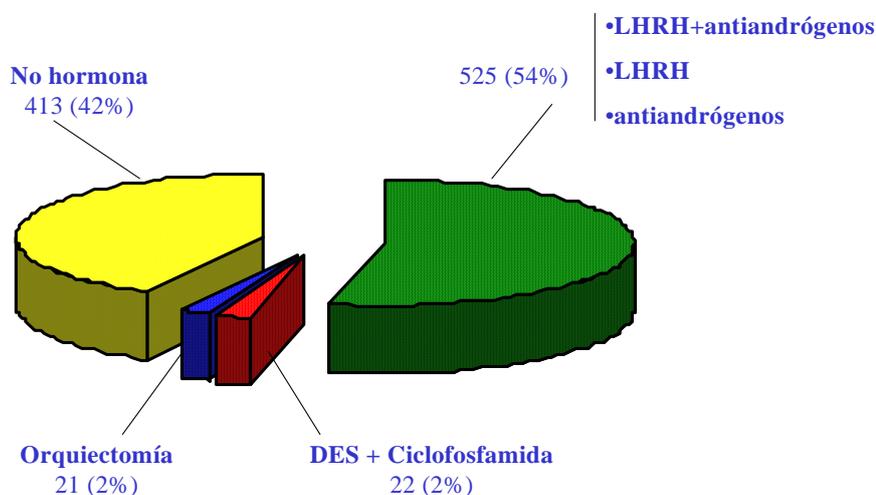


Figura 13. Tratamiento hormonal en 568/981 pacientes

4.6.3. Características del tratamiento con radioterapia externa

4.6.3.1 Planificación del tratamiento con radioterapia

En 906 pacientes se ha realizado una planificación del tratamiento con una simulación convencional. En el momento de la simulación se procedía al sondaje vesical para la

instilación del medio de contraste intravesical y se introducía una sonda rectal para la administración de contraste baritado y marcaje del esfínter anal. Posteriormente se realizaban radiografías ortogonales, se procedía al tatuaje en la piel de unos puntos de referencia. Finalmente se dibujaba un contorno del paciente a nivel del plano medio, nivel en el que se procedía a realizar el estudio dosimétrico.

En la primera época se dibujaban sobre la radiografía unos campos de tratamiento considerados como estándar. Con el desarrollo de la tomografía computerizada y la generalización de su realización como parte del estudio de extensión (para todos los tumores prostáticos) se procedía a la translación de los diámetros de la próstata en cada corte sobre la radiografía de simulación, teniendo en cuenta los factores de ampliación y puntos de referencia anatómicos y con la gran limitación de tratarse de una TC que se había realizado sin tener en cuenta la posición de tratamiento. Sobre la radiografía se dibujaba una protección y se prescribía la dosis teniendo en cuenta que el volumen definido quedara cubierto por la isodosis 95%.

Esta serie incluye los 75 (6.7%) primeros pacientes en los que se realizó la sobredosis en próstata con radioterapia conformada tridimensional .

4.6.3.2 Energía utilizada

En la primera época del estudio los pacientes fueron tratados con cobaltoterapia (Co^{60}). En el año 1991 entró en funcionamiento el acelerador lineal que tenemos en nuestro servicio (Varian @LINAC 1800), coincidiendo más o menos con la utilización cada vez más frecuente de la determinación de PSA en los varones con síndrome miccional, especialmente síndrome prostático, o bien, como cribaje del cáncer de próstata en el varón asintomático. Durante una época iniciábamos el primer tiempo pélvico con cobaltoterapia y se continuaba el tratamiento de sobredosis con fotones de 18 MV. Actualmente todos los pacientes realizan tratamiento exclusivo con RX 18 MV.

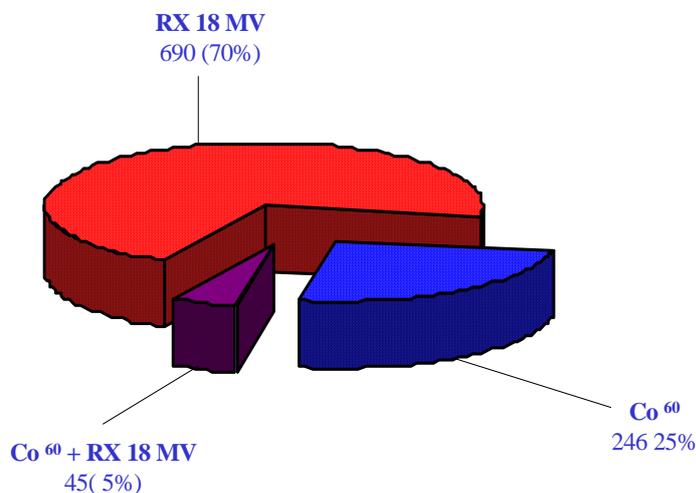
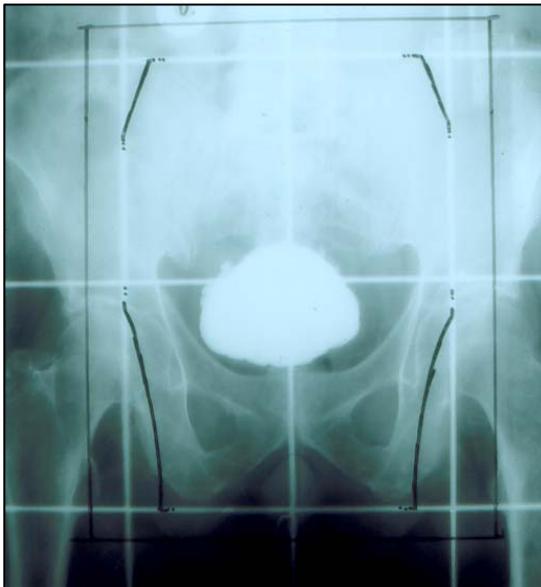


Figura 14. Distribución de los 981 pacientes según la energía utilizada

4.6.3.3 Campos de tratamiento

a) Campo pélvico

En 907 pacientes se realizó irradiación electiva de las cadenas ganglionares pélvicas. En la primera parte del período (entre los años 1979-1986) se trataba la pelvis con 2 campos paralelos opuestos AP-PA. Posteriormente se adoptó una técnica de 4 campos en cruz: 2 campos AP-PA y 2 campos laterales. El límite superior se situó a nivel del espacio intervertebral L5-S1 ó L4-L5 en los casos de mayor riesgo de afectación ganglionar y en los grupos de buen pronóstico a nivel de promontorio. El límite inferior se situó a nivel de tuberosidades isquiáticas. Lateralmente el campo de irradiación se extiende 1.5-2 cm por fuera de la pared pélvica. En el campo lateral, el límite anterior se situaba por delante de sínfisis púbica y posteriormente en el límite posterior de S2 con protección de pared posterior de recto y región anal.



A)



B)

Figura 15A Radiografías de simulación del campo pélvico. A) Campos anterior y posterior. B) Campos lateral derecho e izquierdo.

b) Campo prostático

Para la irradiación del volumen prostático las técnicas más utilizadas han sido la de 4 campos en cruz y la técnica rotatoria con arco de 120° bilateral. Con la introducción de los sistemas de planificación 3-D se empezaron a planificar tratamientos con múltiples campos oblicuos.

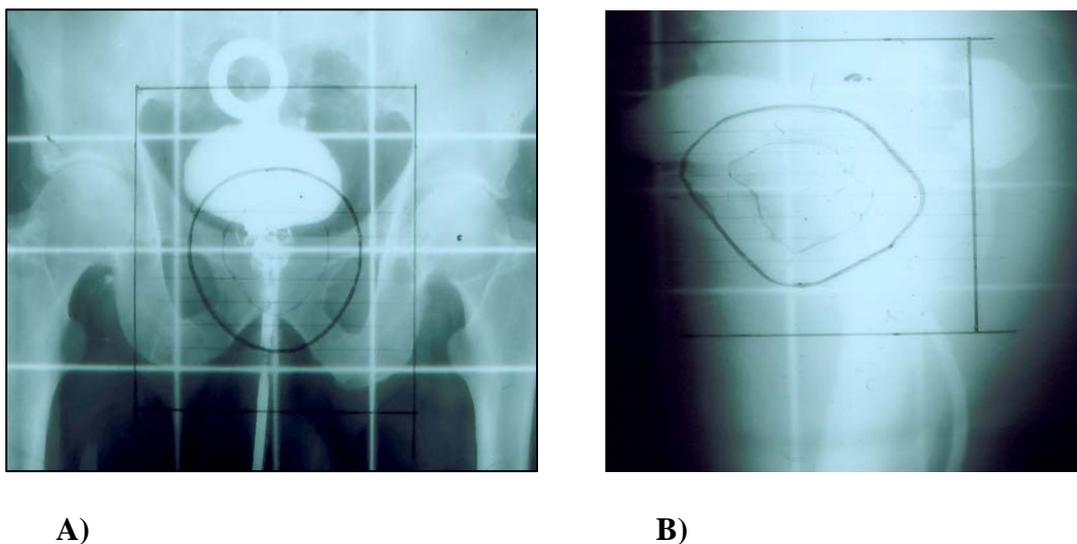


Figura 15B Radiografías de simulación del campo prostático. A) Campos anterior y posterior. B) Campos lateral derecho e izquierdo

Tabla 21. Técnicas de radioterapia utilizadas para la irradiación de las cadenas ganglionares pélvicas y de la sobredosis en próstata

RADIOTERAPIA PÉLVICA				
Sobredosis Próstata	AP-PA	4 campos “en cruz”	No	Total
4 campos “ en cruz”	0	709	51	760
Rotatoria	37	158	21	216
Campos oblicuos	0	3	2	5
Total	37	870	74	981

4.6.3.4 Dosis de radioterapia y fraccionamiento

Todos los pacientes se trataron diariamente 5 días por semana de lunes a viernes. La dosis diaria administrada fue de 1.8 ó 2 Gy. En 442 pacientes se utilizó un fraccionamiento de 1.8 Gy /sesión para la irradiación pélvica y se continuó con un fraccionamiento de 2 Gy/ sesión en el tratamiento de sobredosis en próstata. En 502 pacientes se realizó todo el tratamiento con un fraccionamiento de 2 Gy/ sesión y en 37 pacientes se utilizó un fraccionamiento de 1.8 Gy/ sesión durante todo el tratamiento. La dosis media administrada en pelvis fue de 46 Gy (rango: 27-56 Gy) y la dosis media administrada en la glándula prostática fue de 70 Gy (rango: 55-76.6 Gy).

5 RESULTADOS

El tiempo medio de seguimiento para todo el grupo fue de 4.39 años (mediana de 3.9 años, desviación típica: 2.46) con un mínimo de 0.15 años y un máximo de 17.31 años.

5.1 VARIACIÓN DE LA EDAD MEDIA DEL GRUPO ESTUDIADO A LO LARGO DEL PERIODO

A partir del año 1989, la determinación del PSA pasa a formar parte de la batería de pruebas de diagnóstico del cáncer de próstata y en los años posteriores se introduce como elemento de cribaje. Se ha analizado la posible implicación de este hecho en la edad de los pacientes tratados en nuestro Servicio antes y después de 1990. Se ha observado un aumento del porcentaje de pacientes de más de 70 años tratados después de 1990; la media de edad en este grupo era de 68.84 vs 66.95 ($p < 0.001$). La distribución se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 22. Edad de los pacientes tratados antes y después de la aparición del PSA como marcador tumoral

Edad (años)	Número de pacientes según época de tratamiento		Total
	≤1990	>1990	
≤ 65	51 (35.4%)	178 (21.9%)	229 (23.9%)
66-70	36 (25%)	242 (29.8%)	278 (29%)
>70	57 (39.6%)	393 (48.3%)	450 (47%)
Total	144	813	957

$X^2 : p = 0.002$

5.2 DEPENDENCIA ENTRE LAS VARIABLES PREVIAS AL TRATAMIENTO

En 756 pacientes se conocía el Gleason, estadio y PSA. En la siguiente tabla se muestra la distribución de los pacientes en función de estas 3 variables.

Tabla 23. Características de los pacientes en función del estadio, PSA y Gleason (756 pacientes)

Estadio (TNM 1997)	PSA(ng/ml)	Gleason			Total
		≤4	5-7	>7	
T1b	<4	6	1		7
	4-10	2	3		5
	>10-20	1	1		2
	>20	2	2		4
		11	7		18
T1c	<4		2		2
	4-10	18	39	9	66
	>10-20	15	36	11	62
	>20	5	23	4	32
		38	100	24	162
T2a	<4	3	8	1	12
	4-10	16	58	12	86
	>10-20	10	29	9	48
	>20	1	24	6	31
		30	119	28	177
T2b	<4	1	9	1	11
	4-10	9	64	9	82
	>10-20	4	40	9	53
	>20	1	39	6	46
		15	152	25	192
T3a	<4		2	1	3
	4-10	1	16	5	22
	>10-20	1	17	4	22
	>20		24	7	31
		2	59	17	78
T3b	<4		6		6
	4-10	3	16	5	24
	>10-20		14	8	22
	>20	4	33	19	56
		7	69	32	108
T4	<4				
	4-10		1		1
	>10-20		1		1
	>20		5	3	8
			7	3	10
N1	<4				
	4-10	1	1		2
	>10-20		3		3
	>20		4	2	6
		1	8	2	11
Total					756

Se estudió si existía algún tipo de dependencia entre estadio, PSA y Gleason en nuestra serie de pacientes. Se observó que los estadios T3-T4 presentaban más frecuentemente un PSA > 10 ng/ml que los estadios T1-T2 (72% vs 51%), siendo esta diferencia significativa ($p < 0.001$). Los tumores T3-T4 presentaban un grado Gleason > 7 más frecuentemente que los estadios intraprostáticos (24% versus 14%; $p < 0.001$). Los tumores indiferenciados (Gleason > 7) se acompañaban de un PSA > 10 ng/ml en un 66% de los casos ($p = 0.001$).

5.3 RESPUESTA A LA RADIOTERAPIA

En la época previa a la aparición del PSA como marcador tumoral del cáncer de próstata, se valoró la respuesta a la radioterapia teniendo en cuenta la clínica y el tacto rectal. Posteriormente hemos considerado que un paciente había respondido a la radioterapia si cumplía estos criterios:

- no presentaba clínica atribuible al cáncer de próstata.
- el tacto rectal se había normalizado (en el caso que fuera patológico en el momento del diagnóstico).
- el PSA había disminuido a niveles por debajo de 1 ng/ml.

Del total de pacientes, 173 (18%) no respondieron a la radioterapia. De estos, 68/173 pacientes (39%), presentaron enfermedad detectable clínicamente en algún momento de la evolución, mientras que del grupo que habían realizado respuesta a la radioterapia, sólo un 18% presentaron enfermedad clínica.

Tabla 24. Asociación entre respuesta a la radioterapia y progresión clínica

Respuesta a la RT	Enfermedad clínica		Total
	No	Sí	
No	105 (61%)	68 (39%)	173 (18%)
Si	662 (82%)	146 (18%)	808 (82%)
Total	767 (78%)	214 (22%)	981

$X^2 : p < 0.001$

OR: 2.94 (IC 95%: 2.02-4.24)

A continuación se analiza el **PSA nadir** (valor de PSA más bajo conseguido después de la radioterapia) y su asociación con la progresión de la enfermedad. Para su estudio se han escogido los pacientes con PSA conocido en el momento del diagnóstico y sin antecedentes de prostatectomía radical, obteniéndose una muestra de 755/981

pacientes. El valor medio de PSA nadir fue 0.9 ng/ml, con un valor mínimo de 0.01 ng/ml y un máximo de 43.2 ng/ml y mediana de 0.26 ng/ml. En la siguiente tabla se muestra como varían estos valores si se tiene en cuenta la realización de un tratamiento hormonal asociado a la radioterapia.

De los 755 pacientes, 467 habían realizado tratamiento hormonal asociado a la radioterapia y presentaron un valor medio de PSA nadir de 0.51 ng/ml versus 1.21 ng/ml que presentó el grupo de 288 pacientes que realizaron radioterapia exclusiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$).

Aproximadamente un 50% de los pacientes que realizaron tratamiento hormonal asociado a la radioterapia presentaron el PSA nadir en el primer control analítico tras finalizar la radioterapia.

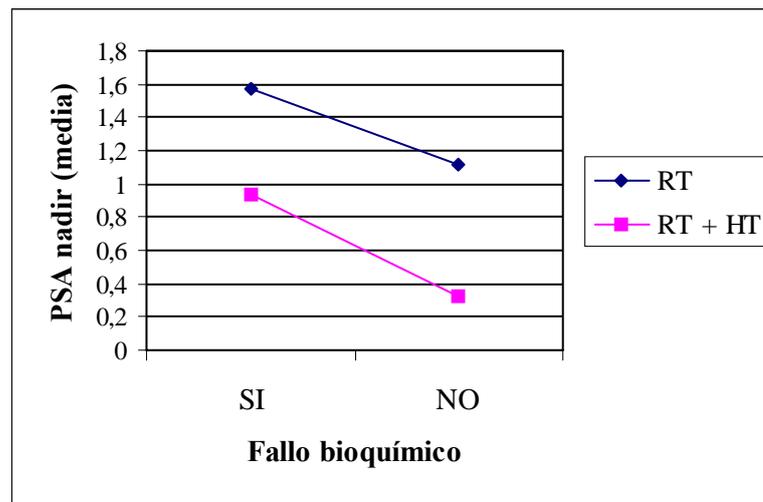
Tabla 25. Asociación entre PSA nadir-tratamiento hormonal asociado a radioterapia

	Tratamiento Hormonal	N	Media (ng/ml)	Desviación Típica
PSA nadir	No	288	1.21	3.55
	Si	467	0.51	2.24

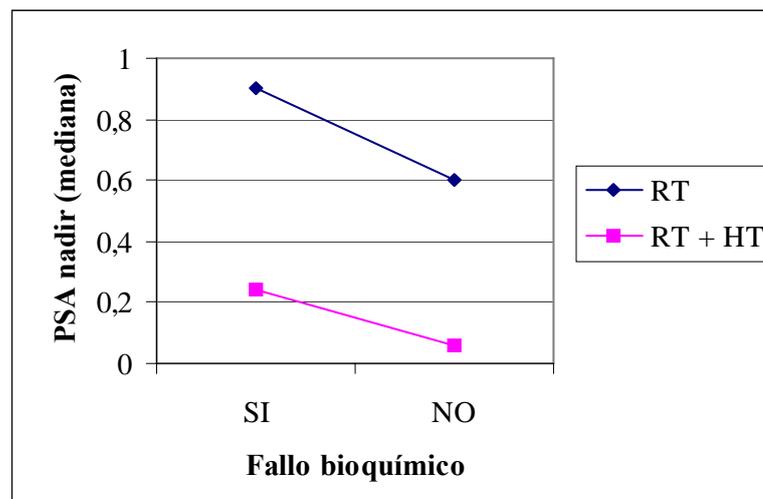
Prueba T para la igualdad de medias

		t	Significación	IC 95% para la diferencia
PSA nadir	No se han asumido varianzas iguales	-3.369	0.001	-1.24629/-0.32790

El valor medio del PSA nadir para el grupo de pacientes que presentaron fallo bioquímico fue 1.12 ng/ml (mediana 0.49 ng/ml), mientras que para el grupo libre de fallo bioquímico fue de 0.65 ng/ml (mediana 0.20 ng/ml), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Esta diferencia continúa presentando significación estadística cuando se analizan los resultados separadamente en el grupo que ha realizado radioterapia exclusiva (PSA nadir medio: 1.12 ng/ml y mediana: 0.6 para el grupo libre de fallo bioquímico versus PSA nadir medio: 1.57 ng/ml y mediana 0.92 ng/ml para el grupo que presentó fallo bioquímico) y el que ha realizado tratamiento hormonal asociado a radioterapia (PSA nadir medio: 0.32 ng/ml y mediana: 0.06 ng/ml para el grupo libre de fallo bioquímico versus PSA nadir medio 0.94 ng/ml y mediana: 0.24 ng/ml para el grupo que presentó progresión bioquímica) ($p < 0.001$).



(a)



(b)

Figura 16. *PSA nadir (media (a) y mediana (b)) para el grupo de pacientes que realizaron radioterapia exclusiva (RT) versus radioterapia + hormonoterapia (RT + HT), en función de haber presentado fallo bioquímico o no.*

Se observó una diferencia claramente significativa entre el valor medio de PSA nadir del grupo de pacientes que presentaron progresión de la enfermedad (bioquímica y/o clínica) que fue de 2.17 ng/ml y el del grupo libre de progresión que fue de 0.54 ng/ml ($p < 0.0001$)

Tabla 26. Asociación entre PSA nadir-progresión de la enfermedad en pacientes con y sin tratamiento hormonal asociado a radioterapia

	Progresión enfermedad	N	Media (ng/ml)	Desviación Típica
PSA nadir	No	450	0.5428	0.04809
	Si	255	2.1740	0.36781

Prueba T para la igualdad de medias

		t	Significación	IC 95% para la diferencia
PSA nadir	No se han asumido varianzas iguales	-4.397	< 0.0001	-2.36158/-0.90079

Se repitió el estudio en el grupo de pacientes que habían recibido radioterapia exclusiva y se obtuvo un valor medio de PSA nadir de 0.54 ng/ml para el grupo libre de cualquier tipo de progresión y de 0.71 ng/ml para el grupo que presentó progresión de la enfermedad y, si bien, la diferencia entre los valores medios de PSA nadir fue de 0.2 ng/ml, era significativa ($p= 0.03$).

Tabla 27. Asociación entre PSA nadir-progresión de la enfermedad en pacientes tratados con radioterapia exclusiva

	Progresión enfermedad	N	Media (ng/ml)	Desviación Típica
PSA nadir	No	144	0.5474	0.53563
	Si	37	0.7095	0.36011

Prueba T para la igualdad de medias

		t	Significación	IC 95% para la diferencia
PSA nadir	No se han asumido varianzas iguales	-2.186	0.032	-0.30959/-0.1460

Se ha estudiado la asociación entre PSA nadir < 1 ó ≥ 1 ng/ml y presentar en el seguimiento **fallo bioquímico**. La siguiente tabla muestra que el 36% de los pacientes con PSA nadir ≥ 1 ng/ml presentaron fallo bioquímico versus un 25% de los pacientes que alcanzaron un PSA nadir < 1 ng/ml ($p = 0.013$; OR: 1.66).

Tabla 28. Asociación del valor de PSA nadir y fallo bioquímico

PSA nadir	Fallo bioquímico		Total
	No	Sí	
< 1 ng/ ml	395 (75%)	134 (25%)	529
≥ 1 ng/ ml	78 (64%)	44 (36%)	122
	473 (73%)	178 (27 %)	651

$X^2 : p = 0.013$

OR: 1.66 (IC: 1.07-2.57)

También se observó un aumento del riesgo de presentar progresión en el grupo de pacientes que no alcanzaron un valor PSA nadir < 1 ng/ml, tal como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 29. Asociación del valor de PSA nadir y progresión de la enfermedad

PSA nadir	Progresión de la enfermedad		Total
	No	Sí	
< 1 ng/ ml	381 (69.5%)	174 (30.5%)	555
≥ 1 ng/ ml	69 (46%)	81 (54%)	150
	450 (64%)	255 (36 %)	705

$X^2 : p < 0.001$

OR: 2.57 (IC: 1.75-3.78)

El mismo estudio realizado anteriormente se repitió para el grupo de pacientes que realizaron tratamiento exclusivamente con radioterapia. En este grupo, también se observó un aumento del riesgo de presentar fallo bioquímico y progresión de la enfermedad cuando no se alcanzaba un valor de PSA nadir < 1 ng/ml.

Tabla 30. Asociación del valor de PSA nadir y fallo bioquímico en el grupo de pacientes que han realizado tratamiento exclusivo con radioterapia

PSA nadir	Fallo bioquímico		Total
	No	Sí	
< 1 ng/ ml	139 (83%)	28 (17%)	167
≥ 1 ng/ ml	56 (71%)	23 (29%)	79
	195 (79%)	51 (21 %)	246

X² : p < 0.001

OR: 2.04(IC 95%:1.02-4.01)

Tabla 31. Asociación del valor de PSA nadir y progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes que han realizado tratamiento exclusivo con radioterapia

PSA nadir	Progresión de la enfermedad		Total
	No	Sí	
< 1 ng/ ml	133 (80%)	34 (20%)	167
≥ 1 ng/ ml	53 (64%)	30 (36%)	83
	186 (74%)	64 (26 %)	250

X² : p = 0.009

OR: 2.21 (IC 95%: 1.18-4.13)

Estas mismas asociaciones presentaron significación estadística en el grupo de pacientes que realizaron tratamiento hormonal. Un 69% de los pacientes que no alcanzaron un PSA nadir < 1 ng/ml progresaron frente a un 35% de los pacientes que lo alcanzaron (p < 0.0001).

El **tiempo medio en alcanzar el PSA nadir (tPSA nadir)** para todo el grupo fue de 16.40 meses (DT: 19.10; IC: 15.11-17.68), para el grupo de pacientes que realizaron radioterapia exclusiva, el valor medio del tPSA nadir fue de 27.01 meses (DT: 22.94; IC:24.56-29.45); mientras que en el grupo en el que se asoció hormonoterapia a la radioterapia, el valor medio del tPSA nadir fue de 9.26 meses (DT:11.40; IC:8.26-10.26).

En 620/981 pacientes que se consideró que habían respondido a la radioterapia, es decir, que no presentaban evidencia clínica de enfermedad, que el TR se había normalizado y que habían alcanzado un PSA < 1 ng/ml, se ha estudiado si el tiempo en alcanzar el PSA nadir (tPSA nadir) se asocia a la evolución de la enfermedad. El tiempo medio en alcanzar el PSA nadir ha sido de 13.5 meses (valor mínimo de 0.07 meses y máximo de 141 meses), una mediana de 9.4 meses y una desviación típica de 13.74. El tPSA nadir en 415/981 pacientes que realizaron tratamiento hormonal fue de 8.8 meses, mientras que para el grupo de 205 pacientes que realizaron radioterapia exclusiva fue de 23 meses; esta diferencia fue estadísticamente significativa (Prueba T para igualdad de medias: $p < 0.001$).

A continuación se estudia si el tiempo en alcanzar el PSA nadir se asocia con la evolución de la enfermedad. Para ello hemos realizado una tabla de contingencia que compara la evolución a fallo bioquímico del grupo de pacientes que alcanzaron el PSA nadir durante el primer año tras finalizar la radioterapia con el grupo de pacientes que lo alcanzaron después del primer año. Un 34% de los pacientes que alcanzaron el PSA nadir durante el primer año después del tratamiento presentaron fallo bioquímico frente a un 18% de los pacientes que lo alcanzaron más lentamente ($p < 0.001$).

Tabla 32. Asociación del valor de tPSA nadir y fallo bioquímico

tPSA nadir	Fallo bioquímico		Total
	No	Sí	
≤1 año	241 (66%)	126 (34%)	367
>1 año	232 (82%)	52 (18%)	284
	473 (73%)	178 (27 %)	651

$X^2 : p < 0.001$

OR: 2.15 (IC 95%: 1.46-3.19)

El mismo estudio se ha realizado para la valoración de la progresión de la enfermedad. En este caso se observa mayor número de progresiones de la enfermedad en el grupo de pacientes que alcanzaron el PSA nadir más rápido, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$).

Tabla 33. Asociación del valor de tPSA nadir y progresión de la enfermedad

tPSA nadir	Progresión de la enfermedad		Total
	No	Sí	
≤ 1 año	217 (59%)	151 (41%)	368
> 1 año	217 (76%)	68 (24%)	285
	434 (66%)	219 (34 %)	653

X² : p = 0.001

OR: 2.22(IC 95%: 1.56-3.18)

Si se estudia la asociación del tPSA nadir con el fallo bioquímico y la progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes que realizaron radioterapia exclusivamente, se observa que el grupo de pacientes que tardan más en conseguir el PSA nadir presentan menor número de fallos bioquímicos y progresión de la enfermedad que el grupo de pacientes con tPSA nadir < 1 año; la diferencia fue estadísticamente significativa para los dos casos (p = 0.004 y p = 0.002 respectivamente).

Tabla 34. Asociación del valor de tPSA nadir y fallo bioquímico en el grupo de pacientes que han realizado tratamiento exclusivo con radioterapia

tPSA nadir	Fallo bioquímico		Total
	No	Sí	
≤1 año	34 (64%)	19 (36%)	53
>1 año	161 (83%)	32 (17%)	193
	195 (79%)	51 (21 %)	246

X² : p = 0.004

OR: 2.81 (IC 95%: 1.33-5.80)

Tabla 35. Asociación del valor de tPSA nadir y progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes que han realizado tratamiento exclusivo con radioterapia

tPSA nadir	Progresión de la enfermedad		Total
	No	Sí	
≤ 1 año	33 (58%)	24 (42%)	57
> 1 año	153 (79%)	40 (21%)	193
	186 (64%)	64 (26 %)	250

$X^2 : p = 0.002$

OR: 2.78 (IC 95%: 1.40-5.46)

Estudiando esta asociación en el grupo de pacientes que alcanzaron un PSA nadir < 1 ng/ml después de radioterapia exclusiva (181 pacientes), se sigue observando un mayor número de fallos bioquímicos y progresión de la enfermedad en aquellos pacientes cuyo tPSA nadir es < 1 año ($p = 0.008$ y $p = 0.021$).

Tabla 36. Asociación del valor de tPSA nadir y fallo bioquímico en el grupo de pacientes que han realizado tratamiento exclusivo con radioterapia y han alcanzado PSA nadir < 1 ng/ml.

tPSA nadir	Fallo bioquímico		Total
	No	Sí	
≤1 año	24 (65%)	13 (35%)	37
>1 año	123 (85%)	21 (15%)	144
	147 (81%)	34 (19 %)	181

$X^2 : p = 0.008$

OR: 3.17 (IC 95%: 1.27-7.69)

Tabla 37. Asociación del valor de tPSA nadir y progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes que han realizado tratamiento exclusivo con radioterapia y han alcanzado PSA nadir < 1 ng/ml

tPSA nadir	Progresión de la enfermedad		Total
	No	Sí	
≤ 1 año	24 (65%)	13 (35%)	37
> 1 año	120 (83%)	24 (17%)	144
	144 (80%)	37 (20 %)	181

χ^2 : $p = 0.021$

OR: 2.71 (IC 95%: 1.10-6.45)

Entre los pacientes que realizaron hormonoterapia no se encontraron diferencias significativas en el tiempo en alcanzar el PSA nadir en función de presentar fallo bioquímico o no ($p = 0.095$)

5.4 FALLO BIOQUÍMICO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

De acuerdo con la reunión de consenso de la *ASTRO* se define el fallo bioquímico como el hallazgo de tres elevaciones consecutivas de PSA después del PSA nadir. Recomiendan que las determinaciones de PSA se realicen cada 4 meses durante los 2 primeros años y a partir de aquí cada 6 meses (ASTRO, 1997). En el presente estudio se ha considerado que un paciente presentaba fallo bioquímico si presentaba alguna de las siguientes situaciones:

- Cumplía la definición aceptada por la *ASTRO*.
- Presentaba una elevación de PSA suficientemente grande como para considerar el fallo bioquímico sin esperar a presentar 3 elevaciones consecutivas.
- El inicio de un tratamiento hormonal en algún momento del seguimiento sin haber presentado las dos premisas anteriores.

Para poder calcular el fallo bioquímico se requirió conocer el PSA en el momento del diagnóstico y tener como mínimo 4 determinaciones de PSA sucesivas después de la finalización de la radioterapia.

En nuestro estudio se ha podido analizar la incidencia de fallo bioquímico en 673/981 pacientes. De estos pacientes **180 (27%) han presentado fallo bioquímico.**

Se estudió si la realización de un tratamiento hormonal conjuntamente con radioterapia disminuía la incidencia de fallo bioquímico respecto al grupo de pacientes que realizaron radioterapia exclusiva. De los 421/981 pacientes (63%) que realizaron tratamiento hormonal, un 30% presentaron fallo bioquímico. De los 252 pacientes (37%) que realizaron radioterapia exclusiva, un 21% presentaron fallo bioquímico ($p=0.010$).

Tabla 38. Asociación entre fallo bioquímico-tratamiento hormonal

Tratamiento hormonal	Fallo bioquímico		Total
	No	Sí	
No	199 (79%)	53 (21%)	252 (37%)
Si	294 (70%)	127 (30%)	421 (63%)
	493 (73%)	180 (27%)	673

X^2 : $p = 0.010$

OR: 1.62 (IC 95%: 1.11-2.39)

En 241/421 pacientes que habían realizado tratamiento hormonal neoadyuvante se pudo estudiar la asociación entre el PSA previo a la radioterapia tras haber realizado hormonoterapia neoadyuvante y fallo bioquímico. Los pacientes que iniciaban la radioterapia con $PSA \leq 1$ ng/ml presentaron menor incidencia de fallo bioquímico que los pacientes con un valor de PSA previo a la radioterapia > 1 ng/ml (26% vs 45% respectivamente).

Tabla 39. Asociación entre PSA post-hormonoterapia alcanzado antes del inicio de la radioterapia – fallo bioquímico

PSA pre-radioterapia	Fallo bioquímico		Total
	No	Sí	
≤ 1 ng/ml	124 (74%)	44 (26%)	168
> 1 ng/ml	40 (55%)	33 (45%)	73
	196	45	241

X^2 : $p = 0.004$

OR: 2.33 (IC 95% : 1.25-4.29)

De la misma forma, los pacientes que alcanzaron $PSA \leq 1$ ng/ml previamente al inicio de la RT presentaron menor incidencia de progresión clínica (36%) que los pacientes que iniciaron la radioterapia con valores de $PSA > 1$ ng/ml (53%) ($p= 0.013$).

Tabla 40. Asociación entre PSA post-hormonoterapia alcanzado antes del inicio de la radioterapia – progresión de la enfermedad.

PSA pre-radioterapia	Progresión enfermedad		Total
	No	Sí	
≤ 1 ng/ml	109 (64%)	62 (36%)	171
> 1 ng/ml	37 (47%)	42 (53%)	79
	146	104	250

$X^2: p = 0.013$

OR: 2 (IC 95%: 1.12-3.55)

El 39% de los pacientes que presentaron fallo bioquímico progresaron clínicamente, a diferencia de los pacientes que no presentaron fallo bioquímico que progresaron un 8%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 41. Asociación entre fallo bioquímico- progresión clínica

Fallo bioquímico	Progresión clínica		Total
	No	Sí	
No	453 (92%)	40 (8%)	493
Si	110 (61%)	70 (39%)	180
	557	110	673

$X^2: p < 0.001$

OR: 7.21 (IC 95%: 4.53-11.50)

Si estudiamos la asociación entre la progresión de enfermedad (fallo bioquímico y/o enfermedad clínica) y la realización de un tratamiento hormonal conjuntamente con la radioterapia, no encontramos diferencias significativas. El porcentaje de pacientes que no han realizado tratamiento hormonal que presentan progresión de la enfermedad es similar al porcentaje de pacientes que también progresan y han realizado tratamiento hormonal (40% vs 43%).

Tabla 42. Asociación entre progresión de la enfermedad-tratamiento hormonal asociado a radioterapia

Tratamiento hormonal	Progresión enfermedad		Total
	No	Sí	
No	190 (60%)	125 (40%)	315 (100%)
Si	263 (57%)	199 (43%)	462 (100%)
	453	324	777

X^2 : $p = 0.374$

Factores pronóstico de fallo bioquímico: análisis bivariante y multivariante

En las siguientes tablas se muestra el estudio realizado para determinar las variables que se asociaron con la aparición de fallo bioquímico y el grado de asociación estadística respectivamente. Para ello se ha realizado un estudio bivariante y multivariante incluyendo las siguientes variables: edad, PSA, Gleason, estadio, dosis, hormonoterapia y PSA nadir binarizado (< 1 ng/ml vs ≥ 1 ng/ml). Se ha podido realizar este estudio en 600/981 pacientes.

El estudio bivariante ha demostrado que el PSA, el Gleason y el antecedente de haber recibido algún tipo de tratamiento hormonal son factores de riesgo de fallo bioquímico, mientras que la edad avanzada, los estadios T1-T2, dosis superiores y alcanzar un valor de PSA nadir < 1 ng/ml actúan como factores protectores de fallo bioquímico. En el estudio multivariante, todos los factores presentaron significación estadística en el mismo sentido, excepto la realización de un tratamiento hormonal que no alcanzó significación estadística.

Tabla 43. Factores pronóstico de fallo bioquímico. Estudio Bivariante (X^2).

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.055	0.000	0.946	0.918-0.975
PSA	0.009	0.000	1.010	1.005-1.014
Gleason	0.175	0.003	1.191	1.059-1.340
Estadio T1-T2	-0.726	0.000	0.484	0.334-0.801
Dosis RT	-0.148	0.000	0.862	0.812-0.916
Tratamiento Hormonal	0.482	0.010	1.620	1.123-2.335
PSA nadir < 1 g/ml	-0.573	0.010	0.578	0.381-0.878

Tabla 44. Factores pronóstico de fallo bioquímico. Estudio Multivariante

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.043	0.010	0.958	0.972-0.990
PSA	0.008	0.001	1.008	1.003-1.013
Gleason	0.197	0.003	1.218	1.072-1.385
Estadio T1-T2	-0.936	0.001	0.923	0.224-0.687
Dosis RT	-0.195	0.000	0.823	0.760-0.890
Tratamiento Hormonal		NS		
PSA nadir < 1 ng/ml	-0.533	0.033	0.587	0.359-0.959

**Factores pronóstico de progresión bioquímica y/o clínica de la enfermedad:
análisis bivariante y multivariante**

El mismo estudio se ha realizado para determinar las variables asociadas a la progresión de la enfermedad, incluyéndose las mismas variables que las presentadas anteriormente para el fallo bioquímico. Para este estudio se han podido incluir 621/981 pacientes. Los resultados obtenidos han sido similares a los referidos anteriormente para el fallo bioquímico, excepto el tratamiento hormonal que no ha alcanzado significación estadística ni en el estudio bivariante ni en el multivariante.

Tabla 45. Factores pronóstico de progresión de la enfermedad. Estudio Bivariante (X²).

	β	Significacion (p)	(Exp(β))	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.059	0.000	0.942	0.919-0.966
PSA	0.016	0.000	1.016	1.010-1.022
Gleason	0.163	0.001	1.177	1.065-1.301
Estadio T1-T2	-1.408	0.000	0.245	0.177-0.338
Dosis RT	-0.223	0.000	0.800	0.759-0.843
Tratamiento Hormonal		NS		
PSA nadir < 1ng/ml	-0.944	0.000	0.389	0.269-0.562

Tabla 46. Factores pronóstico de progresión de la enfermedad. Estudio Multivariante

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad		NS		
PSA	0.012	0.003	1.012	1.006-1.018
Gleason	0.164	0.009	1.179	1.042-1.333
Estadio T1-T2	-0.779	0.000	0.459	0.306-0.687
Dosis RT	-0.152	0.000	0.859	0.805-0.916
Tratamiento Hormonal		NS		
PSA nadir < 1 ng/ml	-0.794	0.001	0.452	0.282-0.724

Los pacientes con fallo bioquímico presentaron mayor riesgo de morir por cáncer de próstata. Un 65% de los pacientes que murieron a consecuencia del cáncer de próstata habían presentado previamente fallo bioquímico frente a un 35% en el grupo que no lo presentó (p = 0.001).

Tabla 47. Asociación entre fallo bioquímico- muerte por cáncer de próstata

Fallo bioquímico	Muerte por cáncer de próstata		Total
	No	Sí	
No	487 (74%)	6(35%)	493
Si	169 (26%)	11 (65%)	180
	656	17	673

X^2 : p = 0.001

OR: 5.28 (IC 95%: 1.75-17.64)

5.5 RECIDIVA LOCAL

Del total de los pacientes 102/981 (10.4%) presentaron recidiva local. Un 50% de las recidivas locales se confirmaron por biopsia prostática y un 50% se valoró la recidiva local a partir de la clínica, el tacto rectal \pm el valor de PSA. Cuando estudiamos la asociación entre fallo bioquímico y recidiva local, observamos que, de los 180 pacientes que presentaron fallo bioquímico, 21% presentaron recidiva local y de los pacientes que no presentaron fallo bioquímico sólo en un 5% se consideró la existencia de recidiva local, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El tiempo medio entre el fallo bioquímico y la recidiva local fue de 26.1 meses (DT: 16.8) con un mínimo de 1 mes y máximo de 98.1 meses.

Tabla 48. Asociación entre fallo bioquímico-recidiva local

Fallo bioquímico	Recidiva local		
	No	Sí	Total
No	469 (95%)	24 (5%)	493 (73%)
Sí	142 (79%)	38 (21%)	180 (27%)
	611(91%)	62 (9%)	673 (100%)

$X^2: p < 0.001$

OR: 5.23 (IC 95%: 2.94-9.42)

Se estudió si la dosis media del grupo con recidiva local difería de la dosis media del grupo libre de recidiva local

Tabla 49. Asociación entre recidiva local-dosis próstata

	Recidiva Local	N	Media (Gy)	Desviación Típica
Dosis RT	No	879	69.86	1.37594
	Si	102	68.38	1.59924

Prueba T para la igualdad de medias

		t	Significación	IC 95% para la diferencia
Dosis RT	No se han asumido varianzas iguales	4.658	0.000	0.85104 / 2.10815

Aunque existen diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la dosis media de radioterapia del grupo que presentó recidiva local y la del grupo sin recidiva local, la magnitud de la diferencia es pequeña.

Si estudiamos la incidencia de recidiva local en función de recibir una dosis de irradiación < 70 Gy o ≥ 70 Gy se aprecia que el porcentaje de recidivas locales en el grupo tratado con dosis < 70 Gy es mayor.

Tabla 50. Asociación entre recidiva local-dosis próstata

Dosis (Gy)	Recidiva local		Total
	No	Si	
<70	319 (83%)	64 (17%)	383
≥ 70	560 (94%)	38 (6%)	598
	879	102	981

$X^2 : p < 0.001$

OR: 2.96 (IC 95%: 1.90-4.65)

Se ha analizado el histograma de frecuencia de dosis para toda la serie y después en función de la existencia o no de recidiva local. Como se puede apreciar, la dosis media en los 3 casos es muy similar, pero se aprecia un máximo para valores comprendidos entre 70-72 Gy en el grupo libre de recidiva local, mientras que para el grupo con recidiva local este máximo se establece para valores entre 65-67 Gy.

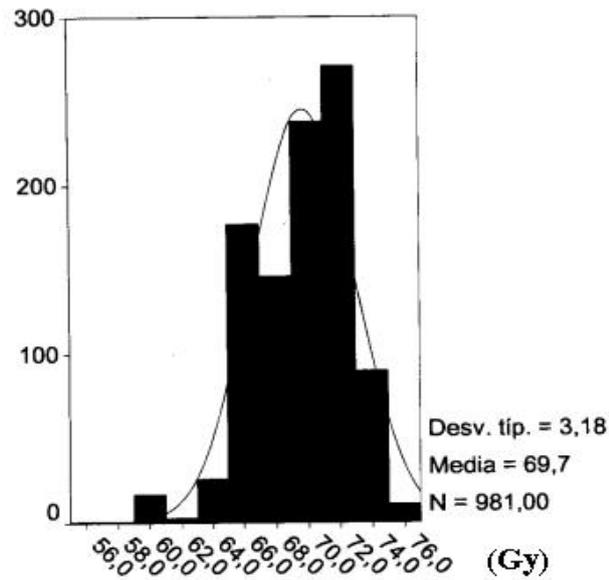


Figura 17. Histograma de frecuencias de dosis para todo el grupo de pacientes (981)

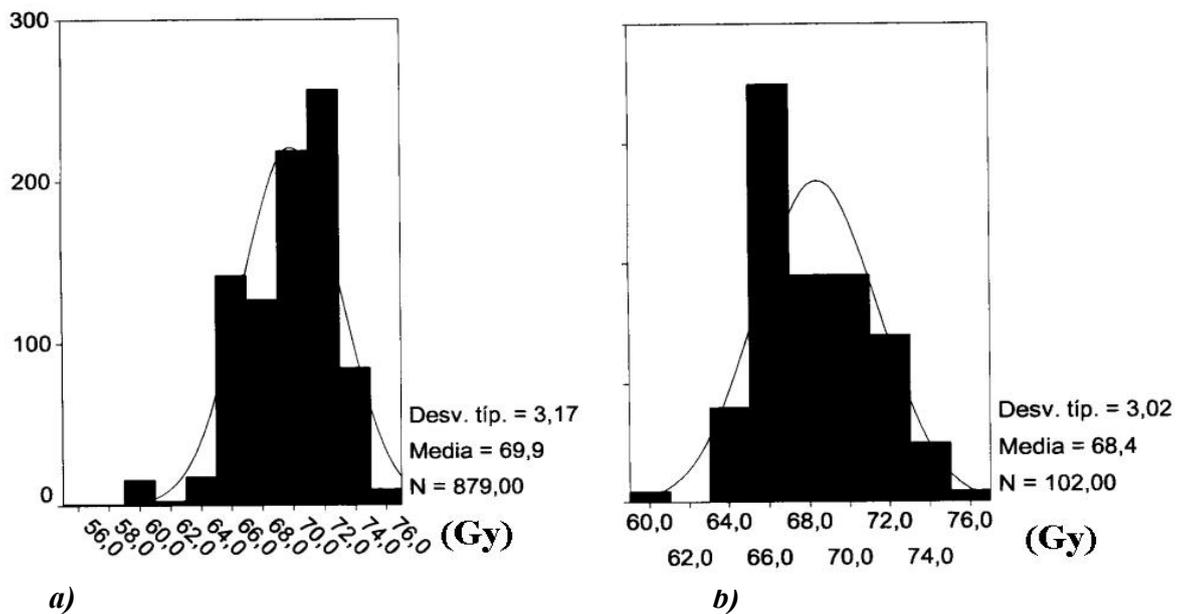


Figura 18. Histograma de frecuencias de dosis en pacientes: a) libres de recidiva local y b) con recidiva local.

En el estudio bivalente de las variables potencialmente asociadas a la recidiva local, la edad, estadio, dosis, realizar tratamiento hormonal asociado y alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml presentaron significación estadística.

Tabla 51. Factores pronóstico de recidiva local. Estudio Bivariante.

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.060	0.000	0.942	0.912-0.973
PSA		NS		
Gleason		NS		
Estadio T1-T2	-1.008	0.000	0.365	0.240-0.554
Dosis RT	-0.134	0.000	0.874	0.823-0.929
Tratamiento Hormonal	-0.583	0.006	0.558	0.368-0.846
PSA nadir < 1 ng/ml	-1.058	0.000	0.347	0.212-0.567

En el estudio multivariante de las variables potencialmente asociadas a la recidiva local, sólo el estadio y la dosis mostraron una significación estadística.

Tabla 52. Factores pronóstico de recidiva local. Estudio Multivariante.

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad		NS		
PSA		NS		
Gleason		NS		
Estadio		0.00		
T1-T2	-0.984	0.005	0.374	0.189-0.742
Dosis RT	-0.103	0.05	0.902	0-813-0.998
Tratamiento Hormonal		NS		
PSA nadir < 1 ng/ml		NS		

Al observar que el PSA y el Gleason no presentaban significación estadística, se realizó un estudio multivariante con las variables conocidas previamente a la primera intervención terapéutica sin incluir las variables derivadas del tratamiento realizado.

Tabla 53. Factores pronóstico de recidiva local. Estudio Multivariante de las variables conocidas antes de cualquier tratamiento

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.051	0.019	0.950	0.910-0.991
PSA		NS		
Gleason		NS		
Estadio		0.00		
T1-T2	-0.731	0.010	0.482	0.270-0.838

De acuerdo con este estudio no se pudo demostrar una asociación significativa con el PSA y el Gleason; se mantuvo el efecto protector de los estadios intraprostáticos (T1-T2) y la edad.

Al incluir entre las variables la existencia de fallo bioquímico, el resto de variables dejaron de presentar una asociación estadísticamente significativa.

BIOPSIA POSTRADIOTERAPIA

Se estudia el grupo de pacientes en los que se ha realizado biopsia de próstata después de radioterapia.

En 112/981 pacientes se realizó una biopsia de próstata después de la radioterapia. El tiempo medio de su realización fue a los 23 meses del fin de la radioterapia con un rango que oscila entre 5 meses y 60 meses. El motivo para la realización de la biopsia prostática es variable para cada paciente como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 54. Motivo por el cual se realiza una biopsia de próstata después de la Radioterapia.

Motivo biopsia	N
Electiva	36
TR sospechoso	19
PSA aumentado	57

Si se analizan el motivo de realización de la biopsia, el resultado y la evolución del paciente, resulta interesante diferenciar entre la época previa a la utilización del PSA y la época en que el PSA se utiliza como marcador tumoral.

En total se realizaron **36 biopsias electivas** de próstata después de ser tratadas con radioterapia. En este grupo se incluyen 2 pacientes en los que se realizó una RTU desobstructiva sin existir sospecha de progresión del tumor y 2 pacientes que fueron intervenidos por otros motivos: una cistoprostatectomía por un tumor vesical infiltrante y una cistectomía por cistitis radica.

Tabla 55. Asociación entre progresión clínica –resultado de la biopsia electiva de próstata en 36 pacientes, teniendo en cuenta la utilización del PSA como marcador tumoral

	Resultado biopsia(n)		Progresión clínica	
			SÍ	NO
Epoca pre-PSA (23)	Positiva	(9)	7	2
	Negativa	(14)	7	7
Epoca con PSA (13)	Positiva	(2)	1	1
	Negativa	(11)	0	11

El tiempo medio transcurrido entre el final de la radioterapia y la realización de la biopsia prostática electiva fue de 23 meses, oscilando entre 2.5 meses y 45.5 meses.

En la época previa a la aparición del PSA, un 40 % de las biopsias fueron positivas para tumor; un 78% de estos pacientes presentaron progresión clínica. Del 60% de biopsias negativas, el 50% de los pacientes progresaron. Por el contrario, cuando se contaba

con la información que ofrece el PSA, un 85% de las biopsias electivas resultaron negativas y ningún paciente con biopsia negativa progresó. De los 2 pacientes con biopsia positiva 1 presentó progresión de la enfermedad y otro no.

En 19 pacientes se realizó la **biopsia de próstata por TR sospechoso**, todas excepto 1 fueron positivas a tumor. El paciente con biopsia negativa no presentó enfermedad clínica en su evolución.

En 57 pacientes se realizó una **biopsia de próstata por presentar un PSA elevado**. Este grupo incluye pacientes que no han conseguido tener un PSA < 1 ng/ml; pacientes tratados al final de la época pre-PSA en los que la primera determinación de PSA que se realiza en el seguimiento es superior a 1 ng/ml; pacientes con PSA oscilando sin llegar a presentar fallo bioquímico y pacientes con franco aumento de PSA que cumplen la definición de fallo bioquímico. En 39 pacientes (70%) la biopsia fue positiva para tumor. De los 18 pacientes con biopsia negativa cabe destacar lo siguiente:

- 4 pacientes presentaban PSA oscilante y posteriormente han seguido así.
- 2 pacientes continuaron un descenso lento progresivo de PSA como respuesta a la radioterapia.
- 3 pacientes siguen presentando aumento de PSA asintomático y no han iniciado tratamiento de rescate.
- 6 pacientes han realizado hormonoterapia a pesar de presentar biopsia negativa y encontrarse asintomáticos.
- 3 pacientes presentaron progresión clara de la enfermedad.

Hemos comparado la dosis media del grupo con recidiva local confirmada por biopsia (67 pacientes) y el grupo con biopsia negativa (45 pacientes). En este caso la dosis media del grupo con recidiva local fue de 67.64 Gy versus 66.96 Gy en el grupo con biopsia negativa, siendo esta diferencia no significativa estadísticamente.

También se ha analizado el resultado de la biopsia de próstata en función de haber recibido una dosis < o \geq 70 Gy sin poder establecer diferencias significativas estadísticamente.

Tabla 56. Asociación entre resultado de la biopsia –dosis próstata < 70 Gy ó \geq 70 Gy

Dosis (Gy)	Resultado biopsia		Total
	-	+	
<70	10	19	29
\geq 70	35	48	83
	45	67	112

$X^2 : p = 0.516$

5.6 RECIDIVA GANGLIONAR

Se diagnosticó recidiva ganglionar en 29/981 pacientes (3%). En 13 pacientes la recidiva ganglionar se acompañaba de recidiva local.

5.7 METÁSTASIS

Del total de la serie 103/981 (11%) pacientes presentaron diseminación. Las metástasis óseas son las más frecuentes; 85 pacientes (9% del número total de casos) presentaron diseminación ósea (M_1O) exclusiva y 18 pacientes diseminaron al resto de localizaciones como a continuación se detalla.

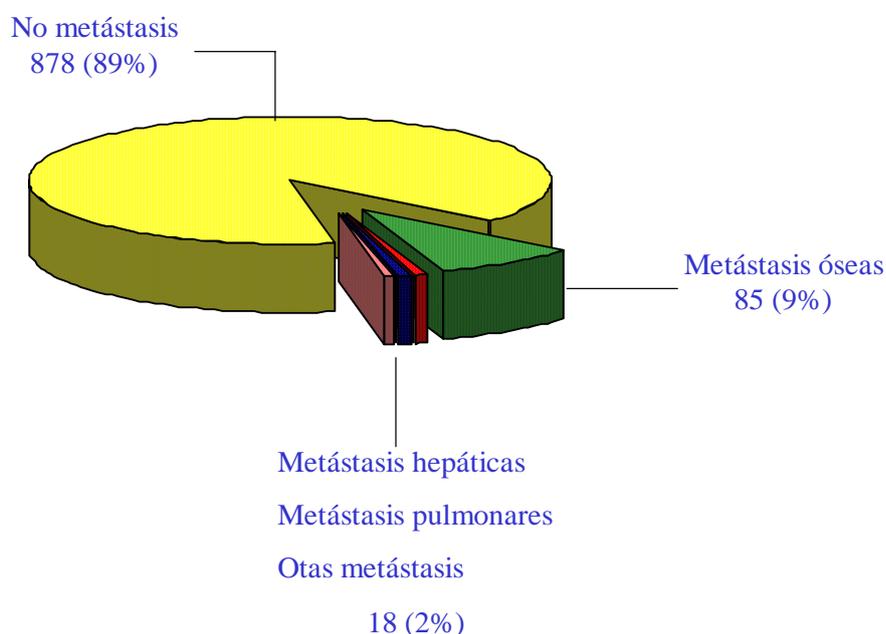


Figura 19. Distribución de los 981 pacientes según la localización de las metástasis

Metástasis hepáticas (M_1H):	5 M_1H exclusivas
	2 $M_1H + M_1O$
	1 $M_1H + M_1P$
	1 $M_1H + M_1O + M_1P$
Metástasis pulmonares (M_1P)	2 M_1P exclusivas
	1 $M_1P + M_1H$
	1 $M_1P + M_1O$
	1 $M_1P + M_1O + M_1H$
	1 $M_1P +$ nódulo subcutáneo

Otras localizaciones: 1 M₁ pene
1 Carcinomatosis abdominal
4 M₁ de localización desconocida

Si se estudia la asociación entre fallo bioquímico y diseminación a distancia observamos que los pacientes que presentan fallo bioquímico tienen más probabilidad de presentar metástasis (18% vs 2%). El tiempo medio transcurrido entre el fallo bioquímico y la aparición de metástasis fue 25.7± 18.8 meses (mínimo 1 mes, máximo 74.5 meses).

Tabla 57. Asociación entre fallo bioquímico-metástasis

Fallo bioquímico	Metástasis		Total
	NO	SÍ	
NO	482 (98%)	11 (2 %)	493
SÍ	147 (82%)	33 (18%)	180
Total	629	44	673

X²: p < 0.001
OR: 9.84 (IC 95%: 4.69-22.04)

Un 19% de pacientes con recidiva local presentaron diseminación, mientras que los pacientes sin evidencia de recidiva local lo hicieron en un 10% de los casos.

Tabla 58. Asociación entre recidiva local-metástasis

Recidiva Local	Metástasis		Total
	NO	SÍ	
NO	795 (90%)	84 (10%)	879
SÍ	83 (81%)	19 (19%)	102 (10.4%)
Total	878	103	981

X²: p = 0.009
OR: 2.17 (IC 95%: 1.18-3.81)

De los 19 pacientes con recidiva local y metástasis, en 8 se diagnosticó la recidiva local y a distancia al mismo tiempo, en 8 se diagnosticó primero la recidiva local y posteriormente la diseminación, siendo el tiempo entre diagnósticos variable entre 3 y 63 meses. En 3 pacientes el diagnóstico de recidiva local se realizó después de conocer la existencia de metástasis.

De los pacientes que presentaron metástasis, 70/103 (68%) habían recibido una dosis inferior a 70 Gy. La incidencia de metástasis fue superior en el grupo de pacientes tratados con dosis inferiores a 70 Gy (18% vs 5.5%, OR: 3.83; $p < 0.001$).

Tabla 59. Asociación entre dosis de radioterapia <70 Gy o ≥ 70 Gy -metástasis

Dosis	Metástasis		Total
	NO	SÍ	
≥ 70 Gy	565 (94.5%)	33 (5.5%)	598
< 70 Gy	313 (82%)	70 (18%)	383
Total	878	103	981

X²: $p < 0.001$

OR: 3.83 (IC 95%: 2.43-6.12)

En el estudio bivalente de las variables potencialmente asociadas a metástasis, la edad, PSA, Gleason, estadio, dosis, y alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml presentaron significación estadística.

Tabla 60. Factores pronóstico de metástasis. Estudio Bivariante

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.091	0.000	0.913	0.884-0.943
PSA	0.007	0.000	1.007	1.003-1.010
Gleason	0.222	0.003	1.249	1.077-1.448
Estadio T1-T2	-1.715	0.000	0.180	0.116-0.279
Dosis RT	-0.206	0.000	0.814	0.765-0.866
Tratamiento Hormonal		NS		
PSA nadir < 1ng/ml	-1671	0.000	0.188	0.112-0.315

En el estudio multivariante de las variables potencialmente asociadas a metástasis, sin incluir las variables derivadas del tratamiento, la edad, y el estadio presentaron significación estadística. A diferencia del estudio realizado para la recidiva local, en este caso también el Gleason casi alcanzó significación estadística.

Tabla 61. Factores pronóstico de metástasis. Estudio Multivariante de las variables conocidas antes de cualquier tratamiento.

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.060	0.011	0.942	0.900-0.986
PSA		NS	0.019	
Gleason		0.056		
Estadio T1-T2	-0.1537	0.000	0.215	0.117-0.396

Los resultados del estudio multivariante incluyendo todas las variables, mostraron una asociación significativa entre todas las variables y el riesgo de diseminación excepto para el PSA y el tratamiento hormonal asociado.

Tabla 62. Factores pronóstico de metástasis. Estudio Multivariante Global

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.053	0.046	0.948	0.899-0.999
PSA		NS		
Gleason	0.335	0.006	1.398	1.103-1.773
Estadio T1-T2	-1.756	0.000	0.173	0.083-0.358
Dosis RT	-0.145	0.009	0.865	0.776-0.965
Tratamiento Hormonal		NS		
PSA nadir < 1 ng/ml	-2.131	0.000	0.119	0.057-0.246

El estudio mostró un efecto protector de metástasis de la edad, los estadios T1-T2, mayor dosis de radioterapia y alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml y un aumento del riesgo de metástasis a medida que aumenta el grado Gleason.

Al repetir el estudio multivariante sobre las variables anteriormente expuestas incluyendo haber presentado recidiva local y fallo bioquímico, se obtuvo significación estadística para la edad ($p = 0.043$) el estadio ($p < 0.001$), PSA nadir < 1 ng/ml ($p < 0.001$) y haber presentado fallo bioquímico ($p < 0.001$).

5.8 TOXICIDAD

5.8.1 Toxicidad de la cirugía

Del total de la serie en 322/981 (33%) pacientes se realizó alguna maniobra quirúrgica (incluyendo RTU prostática). En este grupo, 61 pacientes (19%) presentaron algún tipo de complicación derivada de la cirugía.

En todos los casos de estenosis uretral existía el antecedente de RTU de próstata (12 casos) o una adenomectomía (1 caso). Ninguno de los 34 pacientes en los que se realizó prostatectomía radical presentaron estenosis uretral previamente a la irradiación.

5.8.2 Toxicidad de la hormonoterapia

De 568/981 pacientes que ha realizado alguna forma de tratamiento hormonal, 226 (40%) han referido algún tipo de toxicidad. Del resto podemos decir que no han presentado toxicidad o bien, lo han hecho en un grado leve que no ha sido comentado por el paciente en las revisiones periódicas. En la tabla siguiente se especifican las toxicidades referidas:

Tabla 63. Toxicidad de la hormonoterapia

TOXICIDAD	Nº DE PACIENTES
Sofocaciones	85
Impotencia	80
Toxicidad hematológica	24
Feminización	9
Ginecomastia	11
Otras	17
“No-toxicidad”	342
Total	568

5.8.3 Toxicidad de la radioterapia

Para la valoración de la toxicidad hemos utilizado las escalas de toxicidad propuestas por la RTOG para la valoración de la toxicidad digestiva, genitourinaria y cutánea (Tablas 19 y 20).

5.8.3.1 Toxicidad aguda

En el siguiente gráfico se muestran los diferentes grados de toxicidad aguda global de toda la serie. Cabe destacar que un 66% de los pacientes han presentado algún tipo de toxicidad grado ≥ 2 (es decir, que ha requerido realizar un tratamiento sintomático), ya sea digestiva, génitourinaria, cutánea o la combinación entre ellas.

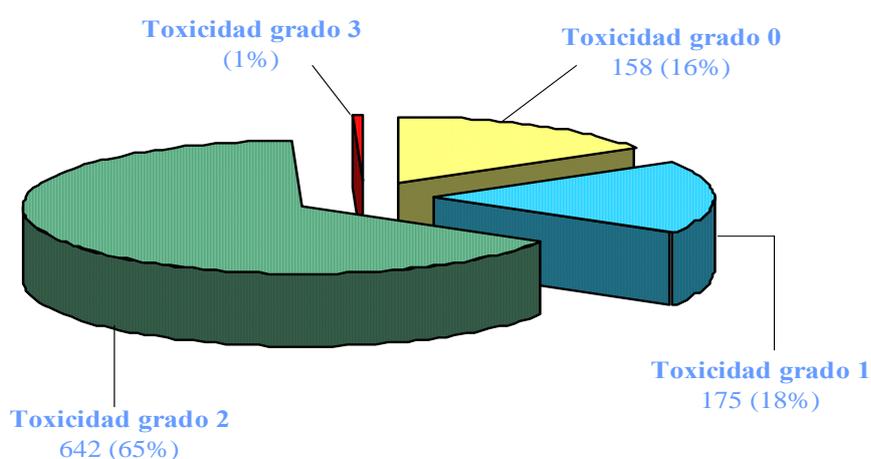


Figura 20. Toxicidad aguda global de los 981 pacientes

Tabla 64. Toxicidad aguda por radioterapia (Escala RTOG)

Grado	Digestiva (%)	Génitourinaria (%)	Cutánea (%)
0	280 (28.5)	484 (49.3)	865 (88.2)
1	267 (27.2)	102 (10.4)	32 (3.3)
2	433 (44.1)	390 (39.8)	84 (8.6)
3	1 (0.1)	5 (0.5)	-
4	-	-	-
5	-	-	-

Como se puede apreciar en la tabla previa, el porcentaje de pacientes que presentaron toxicidad grado 3 es inferior al 1%. Por este motivo y con el fin de simplificar los análisis estadísticos hemos considerado adecuado crear 3 grupos de toxicidad: toxicidad grado 0, toxicidad grado 1 y toxicidad ≥ 2 .

A continuación se estudia la relación entre la toxicidad aguda y los siguientes factores: edad, cirugía previa, asociación de la radioterapia a tratamiento hormonal, energía utilizada, campos de tratamiento, estadio, fraccionamiento y dosis administrada.

A/ TOXICIDAD AGUDA- EDAD

Se ha calculado la edad media de cada grupo de pacientes en función del grado de toxicidad aguda que han presentado.

Tabla 65. Asociación entre toxicidad aguda (Escala RTOG)-edad

Grado Toxicidad	N	Media edad (años)
0	158	68.27
1	175	68.47
≥ 2	648	68.65

ANOVA: $p = 0.760$

No se ha podido demostrar una asociación entre el grado de toxicidad y la edad del paciente.

B/ TOXICIDAD AGUDA- CIRUGÍA PREVIA

Se ha estudiado si los pacientes con alguna maniobra quirúrgica previa (RTUP, adenomectomía, linfadenectomía, prostatectomía o la combinación de alguna de ellas) presentan más riesgo de presentar toxicidad aguda radioinducida.

Tabla 66. Asociación toxicidad aguda –cirugía previa

Grado Toxicidad	CIRUGÍA	
	SI	NO
0	59 (19.5%)	99 (14.6%)
1	56 (18.5%)	119 (17.5%)
≥ 2	187 (61.9%)	461 (67.9%)
Total	302	679

Test de Mann-Whitney : p = 0.114

No se ha obtenido mayor toxicidad aguda en aquellos pacientes en los que se había realizado alguna maniobra quirúrgica previamente.

Se estudió concretamente si el antecedente de RTUP determinaba un aumento en la toxicidad aguda, sin poder obtener diferencias significativas respecto al grupo que no había realizado RTUP.

C/ TOXICIDAD AGUDA Y HORMONOTERAPIA ASOCIADA A RADIOTERAPIA

Se ha estudiado si la asociación de un tratamiento hormonal a la radioterapia modificaría el grado de toxicidad aguda.

Tabla 67. Asociación entre toxicidad aguda-tratamiento hormonal

Grado Toxicidad	TRATAMIENTO HORMONAL	
	SI	NO
0	88 (15.5%)	70 (16.9%)
1	103 (18.1%)	72 (17.4%)
≥ 2	377 (66.4%)	271 (65.6%)
Total	568	413

Test de Mann-Whitney: p = 0.819

No se han podido demostrar diferencias significativas en el grado de toxicidad aguda cuando los pacientes han recibido un tratamiento combinado con hormonoterapia.

D/ TOXICIDAD AGUDA Y ENERGÍA UTILIZADA

Se ha comparado el grado de toxicidad aguda cuando se ha realizado el tratamiento con cobaltoterapia (de forma exclusiva o combinando un tiempo de sobredosis con fotones de 18 MV) versus RX de 18 MV de acelerador lineal.

Tabla.68. Asociación entre toxicidad aguda-energía utilizada

Grado Toxicidad	ENERGIA	
	RX 18 MV	Co60/Co60+18MV
0	102 (14.8%)	56 (19.2%)
1	132 (19.1%)	43 (14.8%)
≥2	456 (66.1%)	192 (66%)
Total	690	291

$X^2: p = 0.095$

No se han observado diferencias significativas entre el grado de toxicidad aguda y el tipo de energía utilizada. Se repitió el mismo estudio desestimando aquellos pacientes que habían realizado un tratamiento combinado con cobaltoterapia para la irradiación pélvica electiva y RX 18 MV en la sobredosis y se observó un aumento de la toxicidad aguda ≥ 2 en los pacientes tratados con cobaltoterapia ($p = 0.046$).

E/ TOXICIDAD AGUDA E IRRADIACIÓN PÉLVICA

Aunque la mayoría de pacientes de nuestra serie han recibido irradiación electiva de las cadenas ganglionares a nivel de pelvis, se ha estudiado si existían diferencias en el grado de toxicidad aguda en función del volumen irradiado: pelvis + próstata versus volumen prostático exclusivamente.

Tabla 69. Asociación entre toxicidad aguda-irradiación pélvica

Grado Toxicidad	RADIOTERAPIA PELVIS	
	SI	NO
0	21 (28.4%)	137 (15.1%)
1	13 (17.6%)	162 (17.9%)
≥.2	40 (54.1%)	608 (67%)
Total	74	907

Test de Mann-Whitney: $p = 0.010$

La tabla anterior muestra la existencia de una asociación significativa entre el grado de toxicidad y el volumen irradiado, presentando mayor toxicidad grado 2-3 los pacientes con irradiación pélvica tal como era de esperar.

F/ TOXICIDAD AGUDA Y ESTADIO

La existencia de una asociación entre la toxicidad aguda y la irradiación pélvica, obliga a cuestionarse si la existencia de mayor volumen tumoral, es decir, un estadiaje más avanzado implicaría mayor toxicidad. Tal y como muestra la siguiente tabla, no se ha podido establecer una asociación entre la toxicidad aguda y el estadio.

Tabla 70. Asociación entre toxicidad aguda-estadio

Grado Toxicidad	ESTADIO				Total
	A ₂ -T _{1b}	T _{1c}	T ₂	T ₃ -T ₄	
0	13 (25.5%)	32 (17.6%)	65 (14.7%)	47 (16%)	157 (16.2%)
1	6(11.8%)	35 (19.2%)	79 (17.9%)	52 (17.7%)	172 (17.8%)
≥ 2	32 (62.7%)	115 (63.2%)	297 (67.3%)	195 (66.3%)	639 (66%)
Total	51	182	441	294	968

Test de Mann-Whitney: p = 0.550

Al estudiar la incidencia de toxicidad grado ≥ 2, agrupando los estadios intraprostáticos versus los estadios localmente avanzados, no se obtienen diferencias significativas.

Tabla 71. Asociación entre toxicidad aguda-estadio, diferenciando entre estadios intraprostáticos de estadios localmente avanzados

Grado Toxicidad	ESTADIO		Total
	T1-T2	T3-T4	
0-1	560 (83.1%)	225 (76.5%)	785 (81.1%)
≥ 2	114 (16.9%)	69 (23.5%)	183 (18.9%)
Total	674	294	968

Test de Mann-Whitney: p = 0.941

Ello significa que el incremento de toxicidad aguda observado en la irradiación pélvica no es dependiente del estadio de la enfermedad sino del mayor volumen de tejidos sanos considerados como órganos críticos incluidos.

G/ TOXICIDAD AGUDA Y FRACCIONAMIENTO

Se ha estudiado si el fraccionamiento utilizado en la irradiación pélvica (1.8 Gy versus 2 Gy /sesión) se relaciona con el grado de toxicidad aguda.

Tabla 72. Asociación entre toxicidad aguda-fraccionamiento en 907 pacientes con irradiación pélvica

Grado Toxicidad	FRACCIONAMIENTO	
	1.8 +2Gy*	2 Gy
0	69 (14.8%)	68 (15.5%)
1	92 (19.7%)	70 (15.9%)
≥ 2	306 (65%)	302 (68.6%)
Total	467	440

*Pelvis: 1.8 Gy/sesión y sobredosis próstata 2 Gy/sesión
ó todo el tratamiento a 1.8Gy/sesión

Test de Mann-Whitney : p = 0.330

La tabla anterior no muestra diferencias significativas en el grado de toxicidad aguda global cuando se utiliza un fraccionamiento estándar versus un fraccionamiento menor de 1.8 Gy/sesión.

Se ha realizado el mismo estudio para cada tipo de toxicidad aguda: digestiva, genitourinaria y cutánea.

Tabla 73. Asociación entre toxicidad digestiva aguda-fraccionamiento en 981 pacientes

Grado Toxicidad Digestiva	FRACCIONAMIENTO	
	1.8 +2Gy*	2 Gy
0	137 (28.6%)	143 (28.5%)
1	137 (28.6%)	130 (25.9%)
2	205 (42.8%)	228 (45.4%)
3		1 (0.2%)
Total	479	502

Test de Mann-Whitney : $p = 0.573$

Tabla 74. Asociación entre toxicidad génitourinaria aguda-fraccionamiento en 981 pacientes

Grado Toxicidad Génitourinaria	FRACCIONAMIENTO	
	1.8 +2Gy*	2 Gy
0	236 (49.3%)	248 (49.4%)
1	52 (10.9%)	50 (10%)
2	188 (39.2%)	202 (40.2%)
3	3 (0.6%)	2 (0.4%)
Total	479	502

Test de Mann-Whitney : $p = 0.573$

Tabla 75. Asociación entre toxicidad cutánea aguda-fraccionamiento en 981 pacientes

Grado Toxicidad Cutánea	FRACCIONAMIENTO	
	1.8 +2 Gy	2 Gy
0	439 (91.6%)	426 (84.9%)
1	11 (2.3%)	21 (4.2%)
2	29 (6.1%)	55 (11%)
Total	479	502

Test de Mann-Whitney: $p = 0.004$

En las tablas anteriores se observa una mayor toxicidad aguda cutánea en aquellos pacientes en los que se utiliza un fraccionamiento de 2 Gy/ sesión en la irradiación de la pelvis.

Se ha estudiado si existen diferencias en la dosis administrada en próstata según el fraccionamiento empleado.

Tabla 76. Asociación entre dosis media administrada en próstata-fraccionamiento en 981 pacientes

Fraccionamiento (Gy/sesión)	N	Dosis media próstata (Gy)	Desv. Típica
1.8 + 2	479	71.1117	2.92101
2	502	68.3765	2.83080

		Prueba T para la igualdad de medias	
		Sig . bilateral	Diferencia de medias
Dosis próstata	No se han asumido varianzas iguales	0.000	2.7352

Las tablas muestran que la media de la dosis administrada en próstata es menor en el grupo de pacientes que han realizado todo el tratamiento con un fraccionamiento de 2 Gy/sesión.

A continuación se estudia la relación de la dosis total administrada en próstata y la toxicidad.

H/ TOXICIDAD AGUDA Y DOSIS DE RADIOTERAPIA EN LA PRÓSTATA

Inicialmente se ha estudiado la asociación entre toxicidad aguda y la dosis administrada a la próstata en los 907 pacientes que realizaron irradiación pélvica y posteriormente en toda la serie.

Tabla 77. Toxicidad global aguda-dosis próstata en 907 pacientes que recibieron primer tiempo de irradiación pélvica

Grado Toxicidad	N	Dosis media próstata (Gy)	DT	Valor mínimo (Gy)	Valor máximo (Gy)
0	137	69.6		60	74.8
1	162	70.4		60	76.6
≥ 2	608	69.8		55	75.6
Total	907				

ANOVA p = 0.028

Tabla 78. Toxicidad global aguda-dosis próstata en los 981 pacientes

Grado Toxicidad	N	Dosis media próstata (Gy)	DT	Valor mínimo (Gy)	Valor máximo (Gy)
0	158	69.3	3.156	60	74.8
1	175	70.2	3.148	60	76.6
≥ 2	648	69.7	3.185	55	75.6
Total	981	69.7	3.182	55	76.6

ANOVA p = 0.03

A pesar de que estadísticamente se obtiene significación, la diferencia es menor a 1 Gy.

Se repitió el mismo estudio para el grupo de pacientes que no realizaron radioterapia pélvica electiva (74 pacientes), sin poder demostrar una asociación estadísticamente significativa entre la dosis administrada en próstata y la toxicidad aguda.

I / ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA TOXICIDAD AGUDA

Se ha realizado un estudio multivariante de las siguientes variables: edad, cirugía previa, asociación de la radioterapia a tratamiento hormonal, energía utilizada, campos de tratamiento, estadio, fraccionamiento y dosis administrada

Tabla 79. Estudio multivariante de las variables asociadas a toxicidad aguda en 981 pacientes

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad		NS		
Estadio		NS		
Cirugía previa		NS		
Energía				
Co ⁶⁰	-0.13	0.408	0.878	0.646-1.194
Co ⁶⁰ +18 MV	1.099	0.014	3	1.244-7.231
18 MV		0.029		
RT pelvis	-0.586	0.019	0.557	0.340-0.910
Dosis RT		NS		
Tratamiento		NS		
Hormonal				

De todas las variables, la energía utilizada y la irradiación pélvica se comportan como factores pronóstico de toxicidad. La utilización de fotones de 18 MV actúa como un factor protector de presentar toxicidad aguda \geq grado 2 y la irradiación pélvica como factor de riesgo.

5.8.3.2 Toxicidad Crónica

Para la valoración de la toxicidad crónica también se ha utilizado la escala propuesta por la RTOG. En el siguiente gráfico se aprecia que la mayoría de los pacientes (78%) no refieren sintomatología radioinducida en el curso evolutivo. Del 22% de los pacientes que presentan toxicidad crónica, casi un 18% corresponde a toxicidad grado 2. Sólo 2 pacientes presentaron toxicidad grado 4.

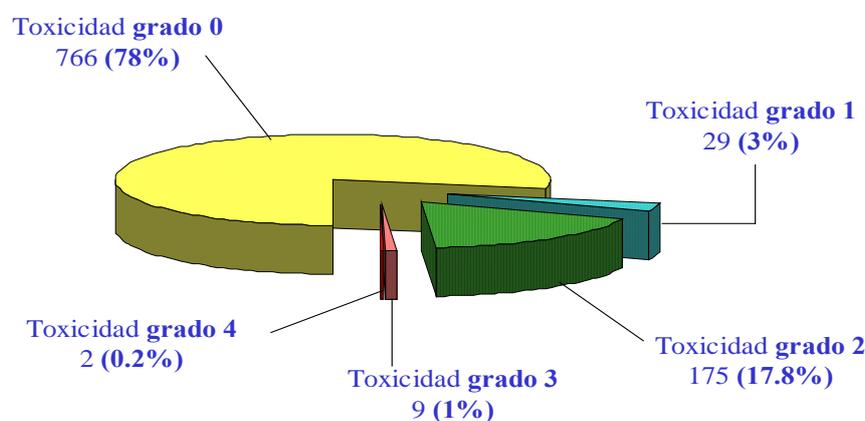


Figura 21. Toxicidad crónica global de 981 pacientes

En la siguiente tabla se desglosa la toxicidad en digestiva y genitourinaria. Se observan porcentajes similares para los dos tipos de complicación.

Tabla 80. Toxicidad Crónica por Radioterapia (Escala de la RTOG) en 981 pacientes

Grado	Digestiva (%)	Génitourinària (%)
0	854 (87.1)	872 (88.9)
1	21 (2.1)	18 (1.8)
2	100 (10.2)	85 (8.7)
3	5 (0.5)	5 (0.5)
4	1 (0.1)	1 (0.1)

La **toxicidad crónica digestiva grado 1** consiste en una irregularidad deposicional con algún episodio de diarrea y/o molestias anales con mínimo sangrado que no requieren ningún tipo de tratamiento.

La toxicidad crónica digestiva **grado 2** se manifiesta habitualmente en episodios de sangrado rectal que suelen controlarse con tratamiento tópico y/o episodios de diarrea que requieren tratamiento con loperamida u otros antidiarreicos.

En 5 pacientes el sangrado rectal ha requerido maniobras intervencionistas como la coagulación con argón de alguna zona de la mucosa rectal (**toxicidad grado 3**). En 1 paciente fue preciso realizar una colectomía parcial y colostomía de descarga (**toxicidad grado 4**). Este paciente falleció por una complicación peroperatoria.

La **toxicidad crónica genitourinaria grado 1** se recoge como un aumento de la frecuencia miccional y algún episodio de síndrome irritativo leve con mínimo sangrado al inicio o final de la micción. Se ha valorado como **grado 2** cuando el paciente refiere mayor aumento de la frecuencia miccional con episodios de clínica miccional irritativa y/o hematuria que se controlan con aumento de la ingesta hídrica, analgesia y fármacos que facilitan la micción como los alfa-bloqueantes. En 5 pacientes fue necesario coagular áreas de la mucosa vesical por vía endoscópica (**toxicidad grado 3**). 1 paciente presentó una cistitis hemorrágica intensa que requirió la realización de una cistectomía (**toxicidad grado 4**).

La escala de la RTOG también incluye como síntoma la incontinencia. En nuestra serie el porcentaje de incontinencia es mínimo. Este tema se trata de forma más extensa más adelante al estudiar la relación entre toxicidad crónica y cirugía previa.

A continuación y de la misma forma que se ha realizado con la toxicidad aguda, se estudia la relación entre la toxicidad crónica y los siguientes factores: edad, cirugía previa, asociación de la radioterapia a tratamiento hormonal, energía utilizada, campos de tratamiento, fraccionamiento, dosis administrada y la relación entre toxicidad aguda

y toxicidad crónica. Para ello también se ha agrupado la toxicidad grado 2, 3 y 4 en toxicidad ≥ 2 .

A/ TOXICIDAD CRÓNICA Y EDAD

Se ha calculado la edad media de cada grupo de pacientes en función del grado de toxicidad crónica que han presentado.

Tabla 81. Asociación entre toxicidad crónica –edad en 981 pacientes

Grado Toxicidad	N	Media edad (años)
0	747	68.48
1	29	70.43
≥ 2	181	68.55

ANOVA: $p = 0.216$

No se han encontrado diferencias significativas en la edad media de los pacientes según el grado de toxicidad crónica.

B/ TOXICIDAD CRÓNICA Y CIRUGÍA PREVIA

Se ha estudiado si los pacientes con alguna maniobra quirúrgica previa (RTU prostática, adenomectomía, linfadenectomía, prostatectomía o la combinación de alguna de ellas) tienen mayor riesgo de toxicidad crónica radioinducida.

Tabla 82. Asociación entre toxicidad crónica–cirugía previa

Grado Toxicidad	Cirugía	
	SÍ	NO
0	225 (74.5%)	541 (79.7%)
1	8 (2.6 %)	21 (3.1%)
≥ 2	69 (22.8%)	117 (17.2%)
Total	302	679

Test de Mann-Whitney: $p = 0.115$

Si bien existe mayor número de pacientes con toxicidad crónica en el grupo con cirugía previa a la radioterapia (RTU, adenomectomía o prostatectomía radical), no se ha podido demostrar que esta diferencia sea estadísticamente significativa. No obstante, se ha de precisar que 13 pacientes han presentado **estenosis uretral** previamente a la irradiación y que de 8 pacientes que han requerido dilataciones uretrales en el seguimiento 6 tienen antecedentes de RTUP y 1 paciente de prostatectomía radical. Sólo en 1 caso no existe antecedente de cirugía.

De 13 pacientes que refieren **incontinencia miccional** después de la radioterapia, 8 tienen antecedentes de cirugía (2 RTUP, 2 adenomectomías, 3 prostatectomías radicales y 1 RTU vesical por neoplasia superficial de vejiga). Por lo tanto, el grado de estenosis uretral e incontinencia miccional es muy bajo en ausencia de maniobras quirúrgicas previas a la irradiación.

Se estudió separadamente la asociación entre RTUP y toxicidad crónica miccional. 33/199 (16%) pacientes que realizaron RTUP presentaron toxicidad miccional crónica \geq grado 2 frente a 45/704 (6.3%) de los pacientes en los que no se había realizado RTUP ni ninguna otra maniobra quirúrgica ($p < 0.001$).

Tabla 83. Asociación entre toxicidad crónica miccional–RTU prostática

Grado Toxicidad	RTU próstata	
	SI	NO
0-1	166 (84%)	659 (94%)
≥ 2	33 (16 %)	45 (6%)
Total	199	704

Test de Mann-Whitney: $p < 0.001$
OR: 2.91 (1.74-4.82)

C/ TOXICIDAD CRÓNICA Y HORMONOTERAPIA ASOCIADA A RADIOTERAPIA

Se ha estudiado si la asociación de un tratamiento hormonal a la radioterapia modificó el grado de toxicidad crónica.

Tabla 84. Asociación entre toxicidad crónica-tratamiento hormonal

Grado Toxicidad	Tratamiento Hormonal	
	SÍ	NO
0	444 (78.2%)	322 (78%)
1	16 (2.8%)	13 (3.1%)
2-3	108 (19%)	78 (18.9%)
Total	568	413

Test de Mann-Whitney: $p = 0.955$

No se han podido demostrar diferencias significativas en el grado de toxicidad crónica cuando los pacientes han recibido un tratamiento combinado con hormonoterapia.

D/ TOXICIDAD CRÓNICA Y ENERGÍA UTILIZADA

Se ha comparado el grado de toxicidad crónica cuando se ha realizado el tratamiento con cobaltoterapia (de forma exclusiva o combinando un tiempo de sobredosis con fotones de 18 MV) versus RX de 18 MV de acelerador lineal.

Tabla 85. Asociación entre toxicidad crónica-energía utilizada

Grado Toxicidad	Energía	
	RX 18 MV	Co60/Co60+18MV
0	550 (79.7%)	216 (74.2%)
1	23 (3.3%)	6 (2.1%)
≥ 2	117 (17%)	69 (23.7%)
Total	690	291

Test de Mann-Whitney: $p = 0.033$

La tabla anterior muestra una disminución de la toxicidad crónica ≥ 2 en aquellos pacientes que realizaron todo el tratamiento de radioterapia con fotones de 18 MV del acelerador lineal. Esta diferencia alcanza significación estadística, que incluso sigue manteniéndose si desestimamos los pacientes que realizaron la radioterapia pélvica con cobaltoterapia y la sobredosis con RX 18 MV (17% versus 24%; $p = 0.046$).

Si se desglosa la toxicidad crónica digestiva de la toxicidad crónica miccional, se aprecia que la diferencia antedicha se debe a la toxicidad miccional. La toxicidad crónica miccional ≥ 2 se reduce a la mitad en aquellos pacientes que realizaron todo el tratamiento con RX 18 MV.

Tabla 86. Asociación entre toxicidad crónica miccional-energía utilizada

Grado Toxicidad	Energía	
	RX 18 MV	Co60/Co60+18MV
0	628 (91%)	244 (83.8%)
1	14 (2 %)	4 (1.4%)
≥ 2	48 (7%)	43 (14.8%)
Total	690	291

Test de Mann-Whitney: $p = 0.001$

Tabla 87. Asociación entre toxicidad crónica digestiva-energía utilizada

Grado Toxicidad	Energía	
	RX 18 MV	Co60/Co60+18MV
0	596 (86.4%)	258 (88.7%)
1	17 (2.5 %)	4 (1.4%)
≥ 2	77 (11.2%)	29 (10%)
Total	690	291

Test de Mann-Whitney: $p = 0.466$

E/ TOXICIDAD CRÓNICA E IRRADIACIÓN PÉLVICA

Aunque la mayoría de pacientes de nuestra serie han recibido irradiación electiva de las cadenas ganglionares pélvicas, se ha estudiado si existía diferencia en el grado de toxicidad crónica en función del volumen irradiado: pelvis + próstata versus volumen prostático exclusivamente.

Tabla 88. Asociación entre toxicidad crónica-irradiación pélvica

Grado Toxicidad	Radioterapia pelvis	
	NO	SÍ
0	65 (28.4%)	701 (77.3%)
1	1 (1.4%)	28 (3.1%)
≥ 2	8 (10.8%)	178 (19.6%)
Total	74	907

Test de Mann-Whitney : $p = 0.107$

La tabla anterior muestra un aumento de la toxicidad crónica ≥ 2 en el grupo de pacientes con irradiación pélvica electiva, pero esta diferencia no alcanza significación estadística.

F/ TOXICIDAD CRÓNICA Y ESTADIO

Del mismo modo que se estudió con la toxicidad aguda, se ha estudiado si existe alguna asociación entre el grado de toxicidad crónica y el estadio y se ha apreciado una menor incidencia de toxicidad para los estadios T_{1c}, sobre todo, si se compara con los estadios A₂-T_{1b} y los estadios localmente avanzados T₃-T₄.

Tabla 89. Asociación entre toxicidad crónica-estadio

Grado Toxicidad	ESTADIO				Total
	A ₂ -T _{1b}	T _{1c}	T ₂	T ₃ -T ₄	
0	38 (74.5%)	155 (85.2%)	344 (78%)	219 (74.5%)	756 (78.1%)
1	2 (3.9%)	3 (1.6%)	18 (4.1%)	6 (2%)	29 (3%)
≥ 2	11 (21.6%)	24 (13.2%)	79 (17.9%)	69 (23.5%)	183 (18.9%)
Total	51	182	441	294	968

Test de Mann-Whitney : $p = 0.048$

Si se agrupan los estadios intraprostáticos (T₁-T₂) y se compara la incidencia de toxicidad \geq grado 2 con la que presentan los estadios localmente avanzados (T₃-T₄), se aprecia un significativo incremento de toxicidad \geq grado 2 en estadios más avanzados.

Tabla 90. Asociación entre toxicidad crónica-estadio diferenciando entre tumores intraprostáticos y localmente avanzados

Grado Toxicidad	ESTADIO		Total
	T ₁ -T ₂	T ₃ -T ₄	
0-1	560 (83.1%)	225 (76.5%)	785 (81.1%)
≥ 2	114 (16.9%)	69 (23.5%)	183 (18.9%)
Total	674	294	968

Test de Mann-Whitney : $p = 0.020$

G/ TOXICIDAD CRÓNICA Y FRACCIONAMIENTO

Se ha estudiado si el fraccionamiento utilizado en la irradiación pélvica (1.8 Gy versus 2 Gy /sesión) se relaciona con el grado de toxicidad crónica.

Tabla 91. Asociación entre toxicidad crónica-fraccionamiento en 907 pacientes con irradiación pélvica

Grado Toxicidad	FRACCIONAMIENTO	
	1.8 +2Gy*	2 Gy
0	366 (78.4%)	335 (76.1%)
1	14 (3%)	14(3%)
≥ 2	87 (18.6%)	91 (20.7%)
Total	467	440

*Pelvis: 1.8 Gy/sesión y sobredosis próstata 2 Gy/sesión
ó todo el tratamiento a 1.8Gy/sesión

Test de Mann-Whitney : p = 0.720

No se han encontrado diferencias significativas en el grado de toxicidad crónica global cuando se utiliza un fraccionamiento estándar versus un fraccionamiento menor de 1.8 Gy/sesión.

Se ha realizado el mismo estudio para la toxicidad crónica digestiva y genitourinaria por separado.

Tabla 92. Asociación entre toxicidad digestiva crónica-fraccionamiento

Grado Toxicidad Digestiva	FRACCIONAMIENTO	
	1.8 +2Gy*	2 Gy
0	416 (86.8%)	438 (87.3%)
1	8 (1.7%)	13 (2.6%)
2	51 (10.6%)	49 (9.8%)
3	4 (0.8 %)	1 (0.2%)
4		1 (0.2%)
Total	479	502

Test de Mann-Whitney : p = 0.398

Tabla 93. Asociación entre toxicidad genitourinaria crónica-fraccionamiento

Grado Toxicidad Génitourinaria	FRACCIONAMIENTO	
	1.8 +2Gy*	2 Gy
0	430 (89.8%)	442 (88%)
1	10 (2.1%)	8 (1.6%)
2	35 (7.3%)	50 (10%)
≥ 2		1 (0.2%)
Total	479	502

Test de Mann-Whitney: p = 0.258

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas cuando estudiamos por separado la toxicidad crónica digestiva y genitourinaria versus el fraccionamiento empleado.

H/ TOXICIDAD CRÓNICA Y DOSIS DE RADIOTERAPIA EN LA PRÓSTATA

Igual que se ha realizado para la toxicidad aguda se ha estudiado si la dosis en próstata se relaciona con la toxicidad crónica. Para ello se ha comparado la dosis media prostática para cada grupo en función de la toxicidad en los 907 pacientes en los que se realizó irradiación pélvica electiva.

Tabla 94. Asociación entre toxicidad global crónica-dosis próstata en 907 pacientes con irradiación pélvica

Grado Toxicidad	N	Dosis media próstata (Gy)	DT	Valor mínimo(Gy)	Valor máximo(Gy)
0	701	70.00		55	75.60
1	28	70.45		66	74.40
≥ 2	178	69.82		60	76.60
Total	907				

ANOVA p = 0.061

No se han encontrado diferencias significativas en la dosis administrada en próstata según el grado de toxicidad crónica.

Si se realiza el mismo análisis para toda la serie (sin tener en cuenta la irradiación pélvica o no) tampoco encontramos diferencias significativas.

Tabla 95. Asociación entre toxicidad crónica y dosis en próstata en 981 pacientes

Grado Toxicidad	N	Dosis media próstata (Gy)	DT	Valor mínimo(Gy)	Valor máximo(Gy)
0	766	69.8	3.1	69.5	70
1	29	70.1	2.4	69.1	71
≥ 2	186	69.2	3.5	68.7	69.7
Total	981	69.7	3.1	69.5	69.9

ANOVA $p = 0.10$

I/ RELACIÓN TOXICIDAD AGUDA-TOXICIDAD CRÓNICA

Hemos estudiado si aquellos pacientes que han presentado toxicidad aguda a la radioterapia tienen mayor riesgo de presentar toxicidad crónica.

Tabla 96. Asociación entre toxicidad aguda-toxicidad crónica en 981 pacientes

Grado toxicidad aguda	Grado Toxicidad crónica			Total
	0	1	≥ 2	
0	147 (19.2%)	1 (3.4%)	10 (5.4%)	158 (16.1%)
1	145 (18.9%)	5 (17.2%)	25 (13.4%)	175 (17.8%)
≥ 2	474 (61.9%)	23 (79.3%)	151 (81.2%)	648 (66.1%)
Total	766 (78%)	29 (3%)	186 (19%)	981

Test de Mann-Whitney : $p < 0.001$

En la tabla anterior se puede apreciar que un 81% de los pacientes con toxicidad crónica ≥ 2 habían presentado toxicidad aguda ≥ 2 . Este aumento de toxicidad crónica ≥ 2 cuando existen antecedentes del mismo grado de toxicidad aguda presenta significación estadística.

J/ ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA TOXICIDAD CRÓNICA

Se ha realizado un estudio multivariante de las siguientes variables: edad, cirugía previa, asociación de la radioterapia a tratamiento hormonal, energía utilizada, campos de tratamiento, estadio, fraccionamiento, dosis administrada y haber presentado toxicidad aguda grado ≥ 2 .

Tabla 97. Estudio multivariante de las variables asociadas a la toxicidad crónica

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad		NS		
Estadio		NS		
Cirugía previa	-0.476	0.009	0.621	0.434-0.888
Energía Co⁶⁰ Co⁶⁰+18 MV 18 MV		NS		
RT pelvis	-0.857	0.041	0.425	0.187-0.966
Dosis RT		NS		
Tratamiento Hormonal		NS		
Toxicidad aguda	-0.959	<0.001	0.383	0.256-0.575

Los factores de riesgo para presentar toxicidad crónica son: un antecedente de manipulación quirúrgica prostática previa a la irradiación, la irradiación pélvica y haber presentado toxicidad aguda durante la irradiación

Si se desestima haber presentado toxicidad aguda durante la irradiación y repetimos el estudio multivariante con el resto de variables, sólo el estadio presenta un valor pronóstico de toxicidad; concretamente, los estadios T₂ se comportan como factor protector de toxicidad grado ≥ 2 respecto al resto de estadios (p= 0.009; OR: 1.98; IC 95%: 1.18-3.28).

Ante estos resultados se ha realizado un estudio multivariante con las 3 variables: estadio, cirugía previa y radioterapia pélvica con el fin de establecer independencia

entre variables y determinar que variables tienen mayor peso como factor de riesgo de toxicidad crónica grado ≥ 2 .

Tabla 98. Estudio multivariante de la asociación entre estadio, cirugía previa, radioterapia pélvica y toxicidad crónica

	B	Significación (p)	Exp(B)	I.C. 95% para Exp(B)
Estadio		NS		
Cirugía previa	-0.422	0.012	0.642	0.456-0.906
RT pélvica	-0.865	0.027	0.421	0.196-0.905

El antecedente de cirugía previa y el hecho de haber incluido toda la pelvis en el primer tiempo de irradiación, constituyen los dos factores de riesgo más importantes de presentar toxicidad crónica grado ≥ 2 .

5.8.3.3 Disfunción eréctil

Sólo se ha encontrado información sobre la función eréctil en 253/981 pacientes. De estos pacientes, 171 refieren preservación de potencia sexual antes del inicio de cualquier maniobra terapéutica de su neoplasia de próstata (se define la preservación de potencia sexual como la posibilidad de tener erección suficiente para la realización del coito). Un 41% (71 pacientes) no presentaban disfunción eréctil en el último control. Se ha estudiado la posible influencia de factores como la edad, la dosis de radioterapia y la realización de tratamiento hormonal en la evolución de la función eréctil.

No se han podido mostrar diferencias estadísticamente significativas en la media de edad o la dosis media de irradiación entre el grupo que evoluciona a impotencia sexual y el grupo que mantiene la función eréctil.

Tabla 99. Asociación entre evolución de la función eréctil-edad

Evolución Función eréctil	N	Edad media (años)	Desviación típica	Error Típico
Impotencia	100	65.43	6.32928	0.64264
No impotencia	71	66.66	7.36778	0.88062
TOTAL	171	65.95	6.78974	0.52541

ANOVA: $p = 0.250$ **Tabla 100. Asociación entre evolución de la función eréctil-dosis próstata**

Evolución Función eréctil	N	Dosis media (Gy)	Desviación típica	Error típico
Impotencia	100	69,52	3.52298	0.35230
No impotencia	71	70,50	2.75574	0.32705
TOTAL	171	69.93	3.25428	0.24886

ANOVA: $p = 0.052$

Se ha podido observar un aumento del riesgo de presentar impotencia después de la radioterapia cuando se ha asociado un tratamiento hormonal, sin obtener significación estadística en el estudio multivariante.

Tabla 101. Asociación entre evolución de la función eréctil- tratamiento hormonal combinado con radioterapia

Hormonoterapia	Evolución función eréctil		Total
	Impotencia	No impotencia	
SÍ	78 (69%)	35 (31%)	113
NO	22 (38%)	36 (62%)	58
Total	100 (58.5%)	71 (41.5%)	171

Test de Mann-Whitney: $p < 0.001$
 OR: 3.65 (IC 95%: 1.78 –7.49)

5.8.3.4 Tratamiento de la toxicidad

En el siguiente gráfico se muestran los diferentes tratamientos que se han realizado por toxicidad radioinducida. La mayoría de tratamientos prescritos son tratamientos sintomáticos y en pocas ocasiones ha sido necesario realizar tratamientos intervencionistas como ya se ha explicado anteriormente.

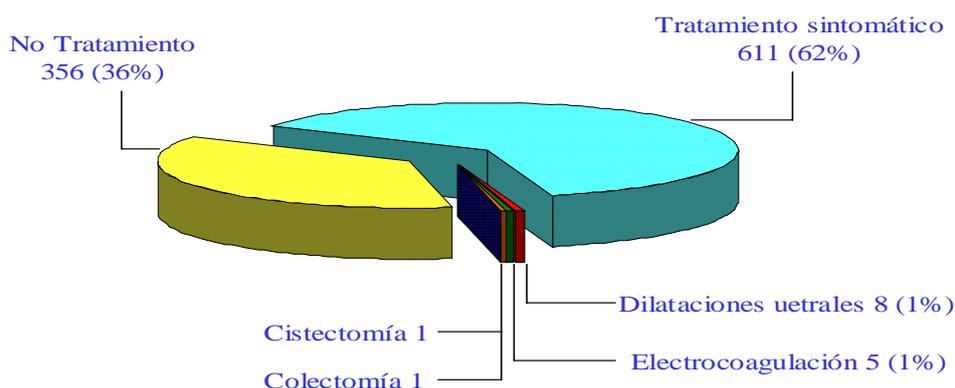


Figura 22. Tratamientos de la toxicidad por radioterapia

A pesar de los tratamientos realizados, en un 14% de los pacientes que tuvieron toxicidad persiste algún grado de ella en el último control.

5.9 TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

255/981 pacientes han realizado algún tipo de tratamiento de rescate. Predominantemente el tratamiento que se ha realizado ha sido la hormonoterapia (dentro de la hormonoterapia se han incluido 5 casos que han realizado orquiectomía de rescate). En 21 pacientes se asoció con quimioterapia. En aquellos pacientes con metástasis óseas se realizó radioterapia paliativa antiálgica cuando lo requirieron. En 2 pacientes con recidiva local sin evidencia de diseminación se ha realizado braquiterapia de próstata con intención curativa.

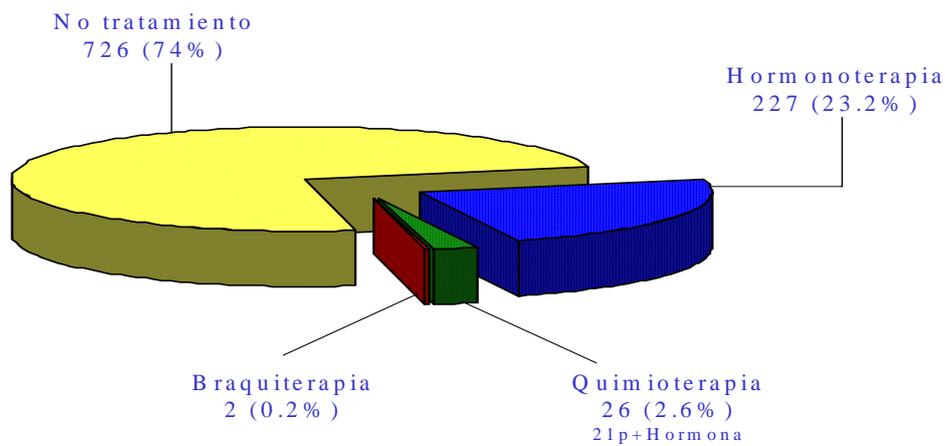


Figura 23. Tipos y número de tratamientos de rescate

El motivo por el que se inició el tratamiento de rescate es variable. Cuando la indicación de su realización fue la progresión clínica, el tratamiento se inició inmediatamente. En aquellos pacientes que sólo han presentado elevación de PSA y consiguiente fallo bioquímico, el tratamiento de rescate se inició de forma precoz en algunos casos, en otros se esperó a tener niveles de PSA > 10 ng/ml y en otros casos se demoró su inicio hasta la aparición de sintomatología por progresión clínica.

5.10 SEGUNDAS NEOPLASIAS

En 116/981 pacientes (12%) se diagnosticó otra neoplasia, ya sea previamente al diagnóstico del cáncer de próstata, o bien, en el seguimiento. En 8 pacientes coexistían 2 neoplasias con el tumor prostático. El tumor más frecuentemente descrito fue el cáncer urotelial. En ningún caso se consideró la existencia de un tumor radioinducido. En la siguiente tabla se describe la localización de los tumores y su frecuencia.

Tabla 102. Localización y frecuencia de segundos tumores

LOCALIZACIÓN	Nº PACIENTES
Vejiga superficial	36
Vejiga infiltrante	4
Riñón	10
Vías Urinarias	2
Pene	1
Colo-rectal	22
Gástrico	5
Páncreas	1
Vías biliares	1
Pulmón	18
ORL	11
Neoplasias Hematológicas	7
Piel	2
Sarcoma	1
T carcinoide	1
Mama	1
NOD*	1

*: neoplasia de origen desconocido

La localización de los tumores en aquellos pacientes con más de una segunda neoplasia es la siguiente:

1. Recto-vejiga-próstata
2. Vejiga-pulmón-síndrome mielodisplásico-próstata
3. Riñón-pulmón-próstata
4. Recto-riñón-próstata
5. Piel-Mieloma-próstata
6. Piel-ORL-próstata
7. Pulmón-ORL-próstata
8. Pulmón-vejiga-próstata.

5.11 ESTADO EN EL ÚLTIMO CONTROL (EUC)

En la siguiente tabla se muestra la distribución de los pacientes según el estado en el último control y en función de la respuesta que realizaron a la radioterapia.

Tabla 103. Asociación entre Estado en el último control-respuesta a la radioterapia

EUC	Respuesta a la radioterapia		Total
	NO	SÍ	
Vivo sin enfermedad	52	511	563 (57%)
Vivo con fallo bioquímico	12	92	104 (11%)
Vivo con recidiva local	17	36	53 (5%)
Vivo con recidiva regional	6	13	19 (2%)
Vivo con metástasis	33	12	45 (4.6%)
Muerto por cáncer de próstata	56	30	86 (9%)
Muerto por toxicidad de la radioterapia		1	1 (0.1%)
Muerto por otras causas	14	73	87 (9%)
Perdido			23 (2.3%)
Total			981 (100%)

Vivo sin enfermedad

En el último control, 563 pacientes (57%) están vivos y sin enfermedad. Existen 52 pacientes (5.3%) que, a pesar de no cumplir todos los criterios de respuesta a la radioterapia (recordamos que se consideraba respuesta a la radioterapia cuando el paciente no presentaba clínica atribuible a tumor, el tacto rectal se había normalizado y el PSA descendía por debajo de 1 ng/ml), se han valorado como vivos sin enfermedad. Estos pacientes se encuentran en las siguientes situaciones:

1. Pacientes que presentan descenso progresivo de PSA pero que todavía no han alcanzado un valor < 1 ng/ml.
2. Pacientes que presentan valores de PSA con pequeñas oscilaciones sin llegar a presentar fallo bioquímico ni signos de progresión por tacto rectal ni por clínica local o a distancia.
3. Dos pacientes con recidiva local que se trataron con braquiterapia de rescate con I-125 y actualmente se encuentran vivos sin enfermedad.

Vivo con fallo bioquímico

1. 12/104 (11%) pacientes que en el último control presentan elevación de PSA, no llegaron nunca a presentar niveles de PSA < 1 ng/ml y han iniciado elevación progresiva del marcador.
2. 92/104 pacientes respondieron pero, en el seguimiento, han progresado los niveles de PSA, cumpliendo la definición de fallo bioquímico, sin llegar a presentar clínica local ni a distancia en ningún momento.
3. 32/104 (31%) pacientes están realizando hormonoterapia de rescate y el resto observación con un seguimiento medio de 4.9 años (mediana 4.7 años, DT: 1.9 años) con un mínimo de 1.2 años y máximo de 11.5 años)

Vivo con recidiva local, regional o metástasis

En el último control, en el caso de coexistir recidiva local con algún tipo de diseminación a distancia se valora el EUC como diseminado. Teniendo esto en cuenta, 53 (5.6%), 19 (2%) y 45 (4.6%) pacientes se valoraron como recidiva local, regional y a distancia respectivamente.

Muerto por cáncer de próstata

86/981 pacientes murieron por cáncer de próstata. En 18 pacientes se obtuvo esta información por teléfono sin poderse registrar previamente la recidiva ni el momento en el que la presentó ya fuera local y/o a distancia.

Muerto por toxicidad del tratamiento

Sólo ocurrió en un paciente. Se trata de un paciente con toxicidad digestiva grado 4 que requirió la realización de una colectomía y subsiguiente colostomía, que presentó una complicación en el postoperatorio que le causó la muerte.

Muerto por otras causas

87 pacientes murieron por otras patologías independientemente de la curación de su cáncer de próstata. Las causas fueron las siguientes:

Tabla 104. Causas de muerte (no cáncer de próstata)

Causa de muerte	N^a de pacientes
Otra neoplasia	42
Infarto agudo de miocardio	11
Otras cardiopatías	6
Patología pulmonar	5
Tromboembolismo pulmonar	1
Cirrosis hepática	4
Insuficiencia renal-diálisis	3
Accidente vascular cerebral	3
Pancreatitis	1
Colecistitis	1
Oclusión intestinal	1
Accidente tráfico	1
Traumatismo craneoencefálico	1
Postoperatorio de neoplasia de pulmón	1
No consta causa	6

Hemos de destacar que de todos los pacientes que son exitus en el último control, aproximadamente la mitad han muerto a causa del cáncer de próstata y la otra mitad debido a otras causas. De los 87 pacientes muertos por otras causa, casi en el 50% de los casos (42 pacientes) fue debido a otra neoplasia.

5.12 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

La SG a 5, 10 y 15 años fue 84%, 51% y 38% respectivamente.

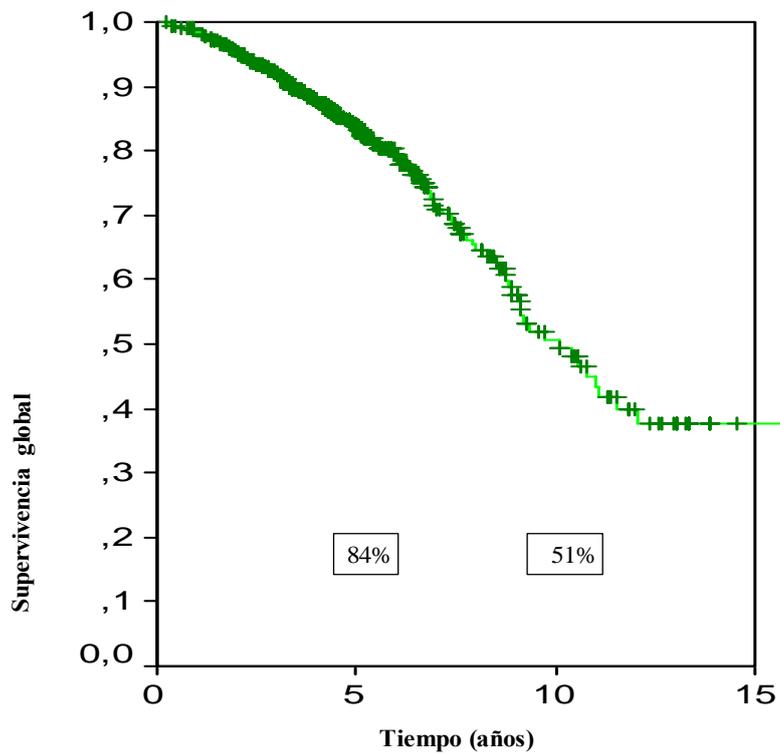


Figura 24. Curva de supervivencia global

5.13 SUPERVIVENCIA CAUSA ESPECÍFICA (SVCE)

Si se tiene en cuenta exclusivamente los pacientes muertos por neoplasia de próstata y se consideran perdidos en el momento del exitus los muertos por otras causas, se obtienen unos resultados actuariales a 5, 10 y 15 años del 93, 68 y 57%.

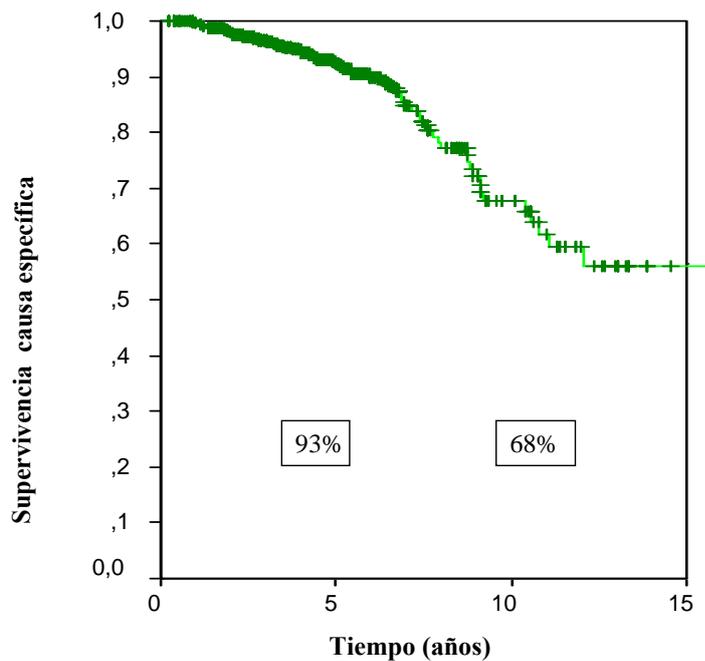


Figura 25. *Curva de supervivencia causa específica*

El estudio bivalente de las posibles variables asociadas a la SVCE incluyendo edad, PSA inicial, Gleason, estadio, la realización de tratamiento hormonal asociado y la dosis de radioterapia y alcanzar un PSA nadir < 1ng/ml, mostró una asociación estadísticamente significativa para la edad (OR: 1.06; $p < 0.001$), el estadio (OR: 4.23; $p < 0.001$), la dosis (OR: 1.19; $p < 0.001$) y PSA nadir < 1 ng/ml (OR: 4.63; $p < 0.001$).

En el estudio multivariante, incluyendo todas las variables citadas anteriormente, se obtuvo que los estadios T₁-T₂ y la administración de una dosis ≥ 70 Gy se asociaban de forma significativa con un aumento de la SVCE.

Tabla 105. Estudio multivariante de las variables asociadas a SVCE.

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad		NS		
PSA		NS		
Gleason		NS		
Estadio		0.007		
T1-T2	-1.621	0.000	0.198	0.084-0.468
Dosis RT (≥ 70 Gy)	-1.266	0.006	0.282	0.115-0.690
Tratamiento Hormonal		NS		

Al realizar el estudio multivariante considerando únicamente las variables conocidas previamente al tratamiento (edad, Gleason, estadio y PSA), sólo el estadio alcanzó significación estadística ($p = 0.001$), confirmándose el efecto protector de los estadios intraprostáticos.

A continuación se presentan las curvas de supervivencia causa específica en función de haber recibido una dosis < 70 Gy o ≥ 70 Gy. 376 pacientes recibieron una dosis inferior a 70 Gy. En este grupo la SVCE a 5, 10 y 15 años fue del 88%, 63% y 53% respectivamente. 585 pacientes recibieron una dosis ≥ 70 Gy y la SVCE a 5, 10 y 15 años fue del 97%, 78% y 59% ($p < 0,001$).

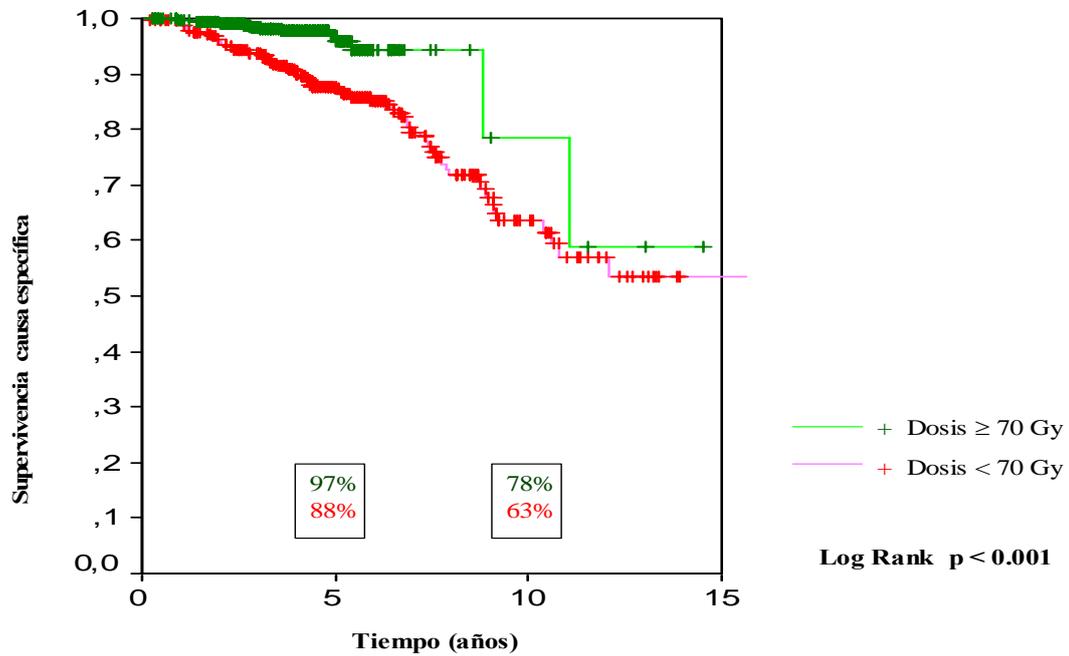


Figura 26. Curva de supervivencia causa específica en función de haber recibido una dosis $<$ ó \geq 70 Gy

Al incluir en el estudio multivariante alcanzar un PSA nadir $<$ 1ng/ml, los dos factores pronóstico de SVCE que se mantienen significativos son el estadio y alcanzar un PSA nadir $<$ 1 ng/ml; deja de ser significativa la dosis de radioterapia recibida.

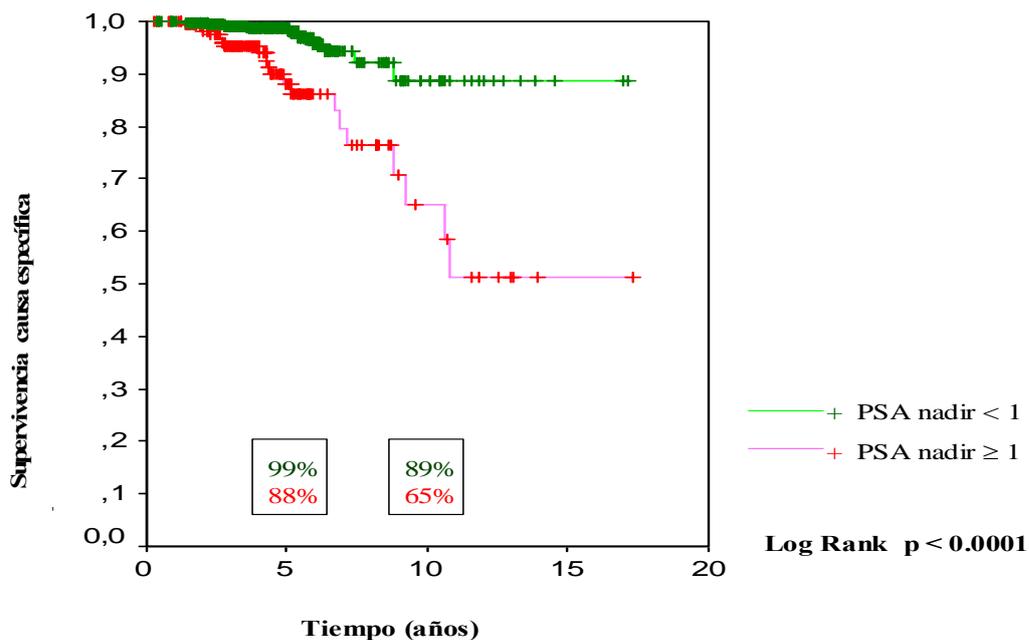


Figura 27. Supervivencia causa específica en función del PSA nadir

Se muestran las curvas de supervivencia causa específica en función del PSA nadir para toda la serie y para el grupo de pacientes que realizaron tratamiento hormonal asociado.

La asociación entre alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml y la SVCE también presentó significación estadística al analizar separadamente al grupo de pacientes que realizaron hormonoterapia asociada a la radioterapia.

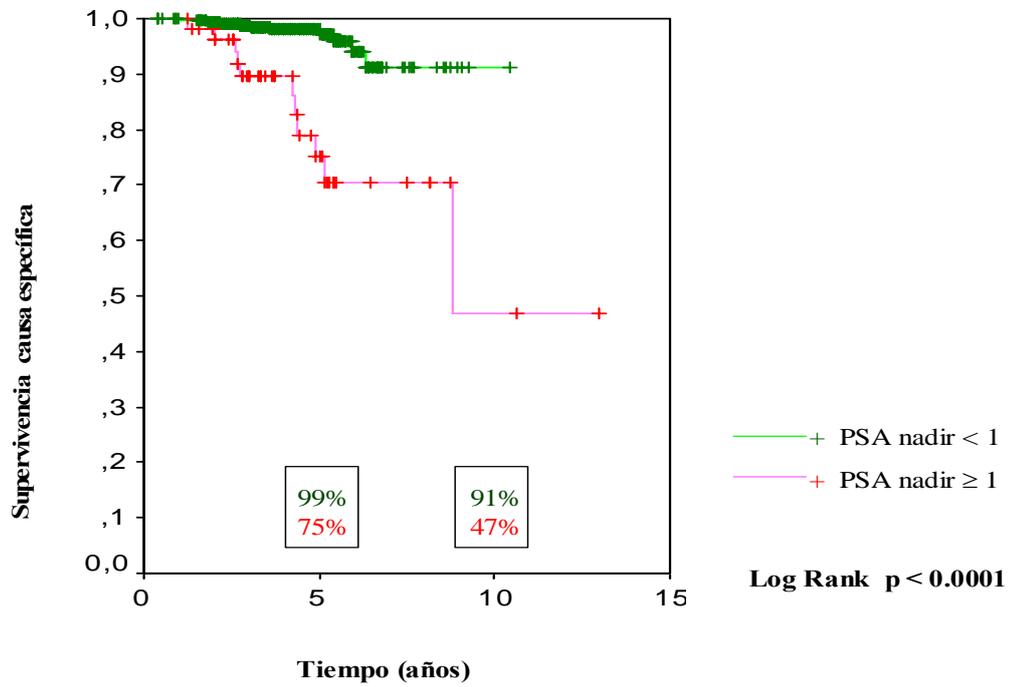


Figura 28. Supervivencia causa específica en función del PSA nadir en 503 pacientes que realizaron hormonoterapia

Tabla 106. Estudio multivariante de las variables asociadas a SVCE (incluyendo PSA nadir < 1ng/ml)

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad		NS		
PSA		NS		
Gleason		NS		
Estadio		0.007		
T1-T2	-1.621	0.000	0.198	0.084-0.468
Dosis RT (≥ 70 Gy)		NS		
Tratamiento Hormonal		NS		
PSA nadir < 1 ng/ml	-1.607	0.001	0.200	0.079-0.509

Al estudiar la relación entre alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml y recibir una dosis ≥ 70 Gy ó < 70 Gy, se ha podido apreciar que 78/270 (29%) de los pacientes que fueron tratados con dosis < 70 Gy no consiguieron un PSA nadir < 1 ng/ml, mientras que de los pacientes que fueron tratados con dosis ≥ 70 Gy, 102/578 (17%) no llegaron a presentar un PSA nadir < 1 ng/ml ($p < 0.0001$).

Se estudió la posible asociación entre estas variables y la SVCE si se analizaba el grupo de pacientes con tumores intraprostáticos (estadios T1-T2), separadamente del grupo de pacientes con tumores localmente avanzados (estadios T3-T4); no se apreciaron cambios respecto a lo obtenido para toda la serie, excepto que en el estudio bivariante el Gleason presentaba una tendencia a la significación en ambos grupos ($p = 0.08$ para los estadios T3-T4; $p = 0.07$ para los estadios T1-T2) y la administración de hormonoterapia se asociaba con mayor SVCE en los estadios T3-T4 ($p = 0.001$).

5.14 SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO BIOQUÍMICO (SVLFB)

En 673 pacientes se ha podido valorar la incidencia de fallo bioquímico y la SVLFB que es del 72.6% a 5 y mantenida estable a 10 años.

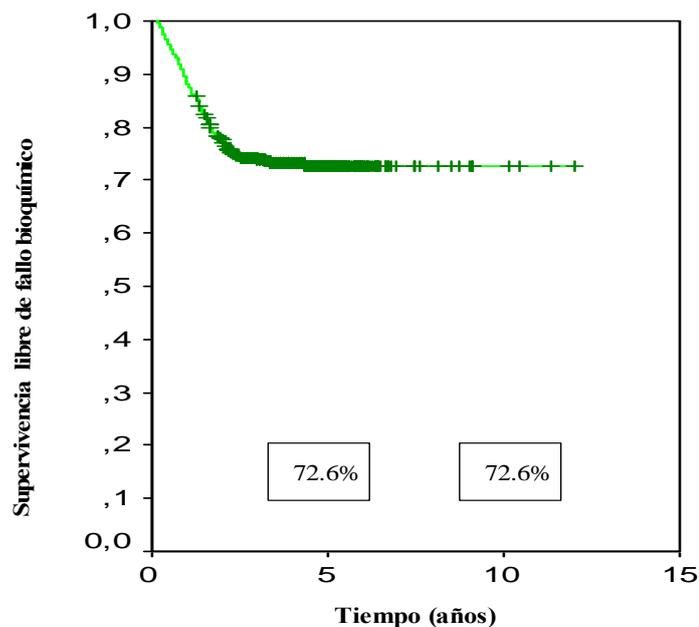


Figura 29. Supervivencia libre de fallo bioquímico

Como se ha comentado previamente (pág.140), la dosis de radioterapia constituye uno de los factores pronóstico de fallo bioquímico. En la figura siguiente se muestra la curva de supervivencia libre de fallo bioquímico en función de la dosis recibida. Como se puede observar, la administración de una dosis de radioterapia superior 70 Gy se asocia significativamente con una mayor supervivencia libre de fallo bioquímico ($p < 0.001$).

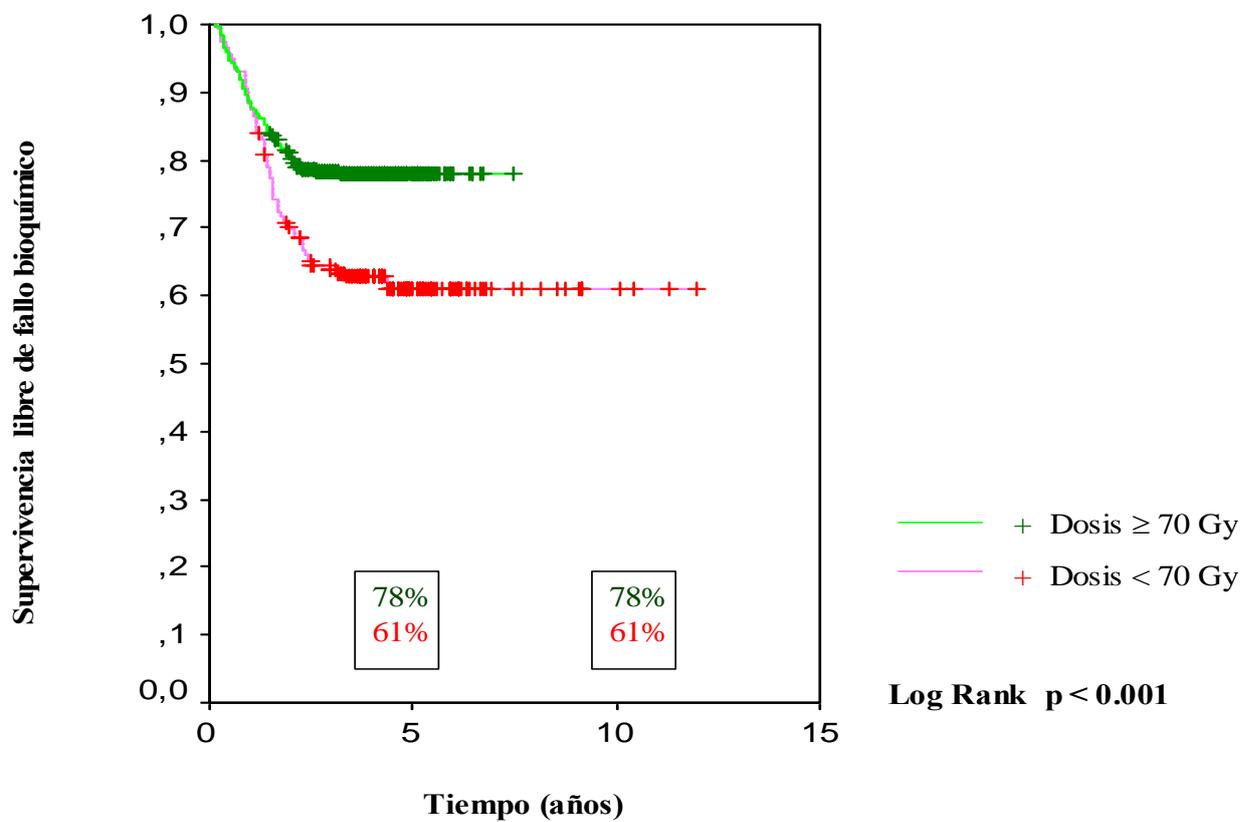


Figura 30. Supervivencia libre de fallo bioquímico en función de la dosis de radioterapia (< 70 Gy vs ≥ 70 Gy)

5.15 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD CLÍNICA (SVLEC)

Teniendo en cuenta como eventos aquellos pacientes que manifestaron recidiva clínica de su neoplasia, es decir, recidiva local y/o a distancia, se ha calculado la SVLEC, que fue del 77% a 5 años y del 59% a los 10 y 15 años.

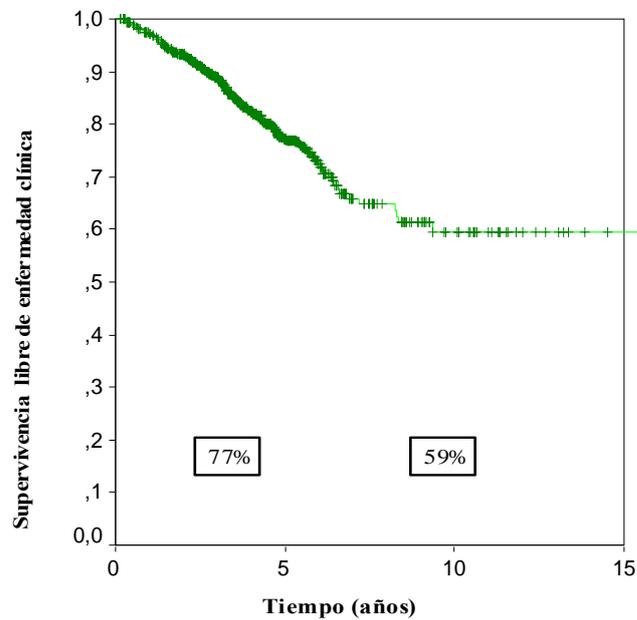


Figura 31. Supervivencia libre de enfermedad clínica

5.16 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SVLP)

La supervivencia actuarial libre de enfermedad clínica y/o bioquímica a 5, 10 y 15 años fue 58%, 30% y 30% respectivamente.

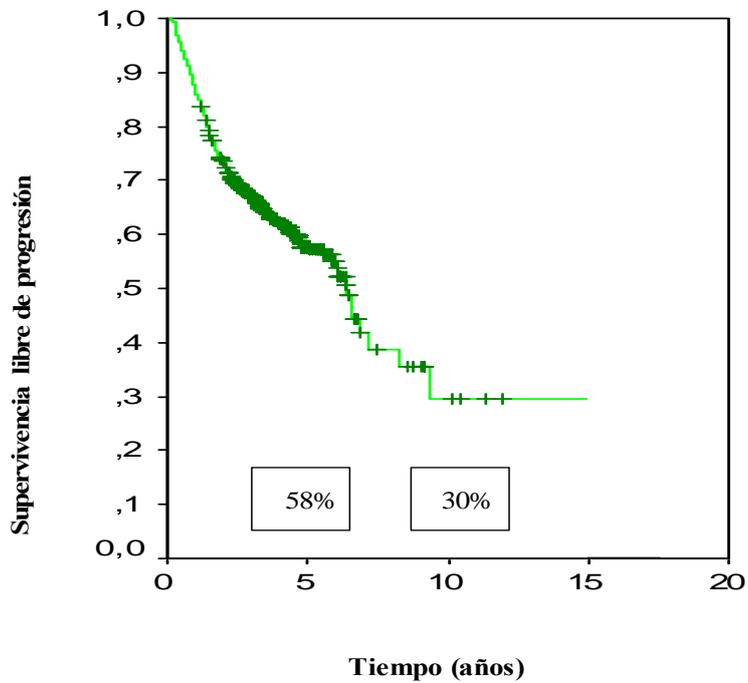


Figura 32. Supervivencia libre de progresión

5.17 SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO BIOQUÍMICO SEGÚN ESTADIO (TNM)

La SVLFB a 5 y 10 años respectivamente para cada estadio fueron las siguientes: 66% y para el estadio T_{1b}; 85% para el estadio T_{1c} (no tenemos seguimiento a 10 años para este estadio); 78% para el estadio T_{2a}; 68% para el estadio T_{2b}; 63% para el estadio T_{3a} y 63% para el estadio T_{3b}.

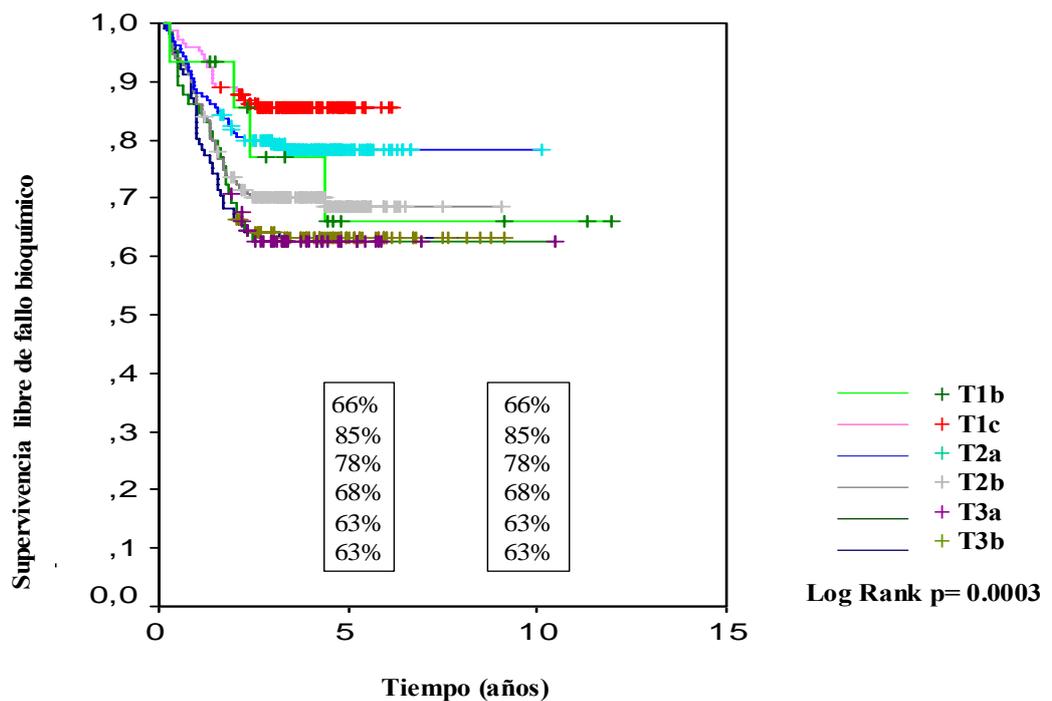


Figura 33. Supervivencia libre de fallo bioquímico en función del estadio

5.18 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD CLÍNICA SEGÚN ESTADIO (TNM)

La supervivencias libre de enfermedad clínica a 5 y 10 años para cada estadio fueron las siguientes: T1b:86% y 67%; T1c: 94%; T2a: 89% y 63%; T2b: 81% y 52%; T3a: 63% y 52%; T3b: 52% y 44%.

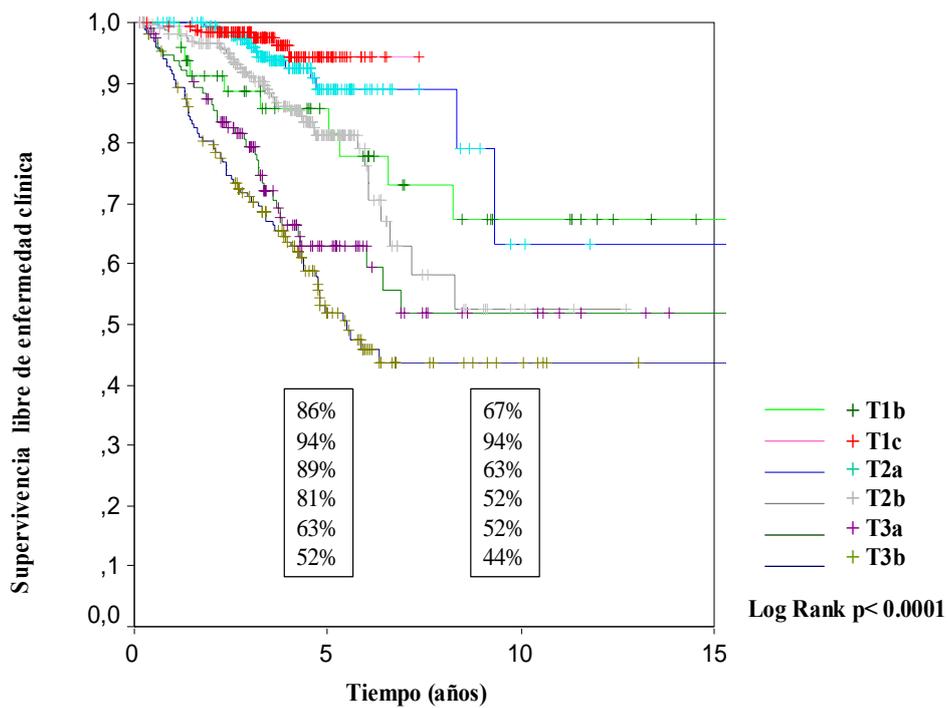


Figura 34. Supervivencia libre de enfermedad clínica en función del estadio

5.19 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN SEGÚN TNM

Las supervivencias libres de progresión bioquímica y/o clínica a 5 y a 10 años fueron las siguientes para cada estadio: T1b: 55% y 32%; T1c: 79%; T2a: 74% y 37%; T2b: 60% y 23%; T3a: 35% y 18%; T3b: 34% y 16%.

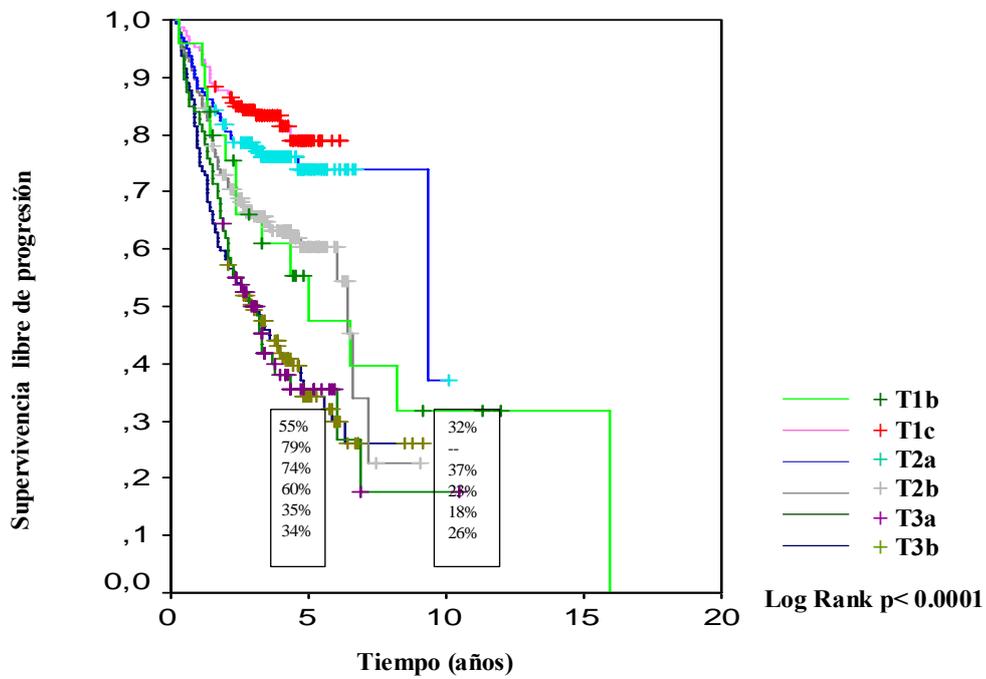


Figura 35. Supervivencia libre de progresión según estadio

5.20 SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO BIOQUÍMICO SEGÚN GLEASON

La SVLFB a 5 y 10 años en función del grado de Gleason fue la siguiente: 87% para el grupo de pacientes con tumores con Gleason < 5; 76% para el grupo con Gleason 5-7 y 71% para el grupo con Gleason > 7.

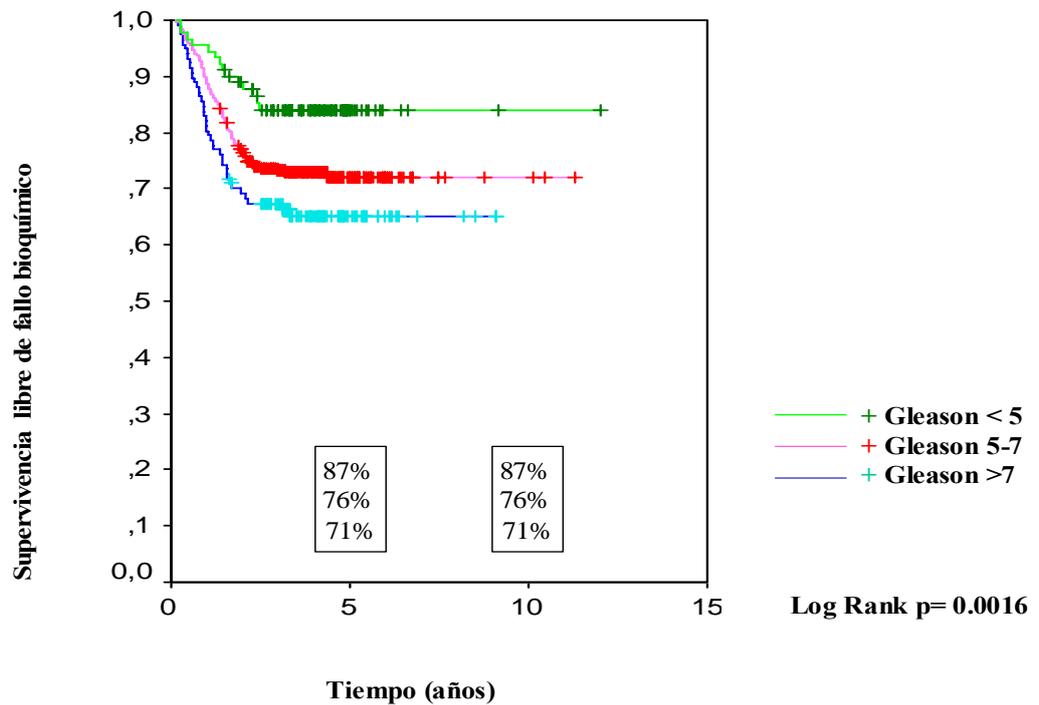


Figura 36. Supervivencia libre de fallo bioquímico según grado de Gleason

5.21 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD CLÍNICA SEGÚN GLEASON

Las supervivencias libres de enfermedad clínica a 5 y 10 años según el grado de Gleason fueron: Gleason < 5: 87% y 66%; Gleason 5-7: 77% y 55%; Gleason > 7: 72% y 52%.

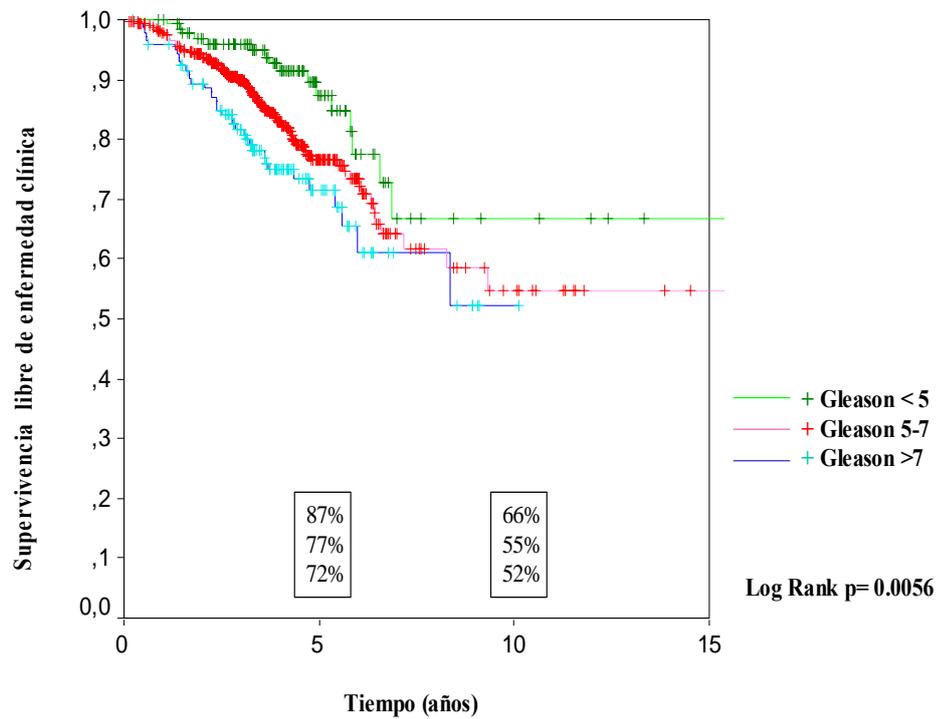


Figura 37. Supervivencia libre de enfermedad clínica según grado de Gleason

5.22 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN SEGÚN GLEASON

Las supervivencias libres de progresión bioquímica y/o clínica a 5 y 10 años fueron: Gleason < 5: 72% y 33%; Gleason 5-7: 58% y 28%; Gleason > 7: 52% a 5 años.

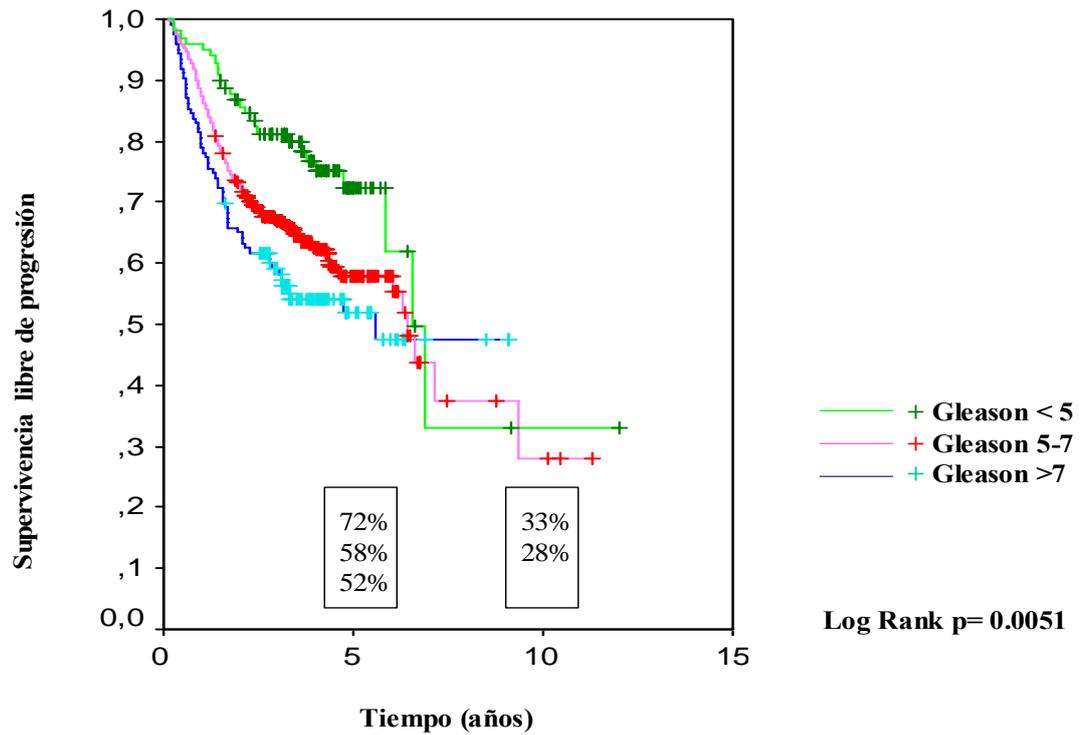


Figura 38. Supervivencia libre de progresión según grado de Gleason

5.23 SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO BIOQUÍMICO SEGÚN PSA

La SVLFB a 5 y 10 años en función del valor de PSA en el momento del diagnóstico fue la siguiente: 81% para el grupo de pacientes con PSA ≤ 10 ng/ml, manteniéndose este porcentaje a 10 años; 75 % para el grupo de pacientes con PSA >10 y ≤ 20 ng/ml y 57% a 5 años cuando presentaron PSA > 20 ng/ml.

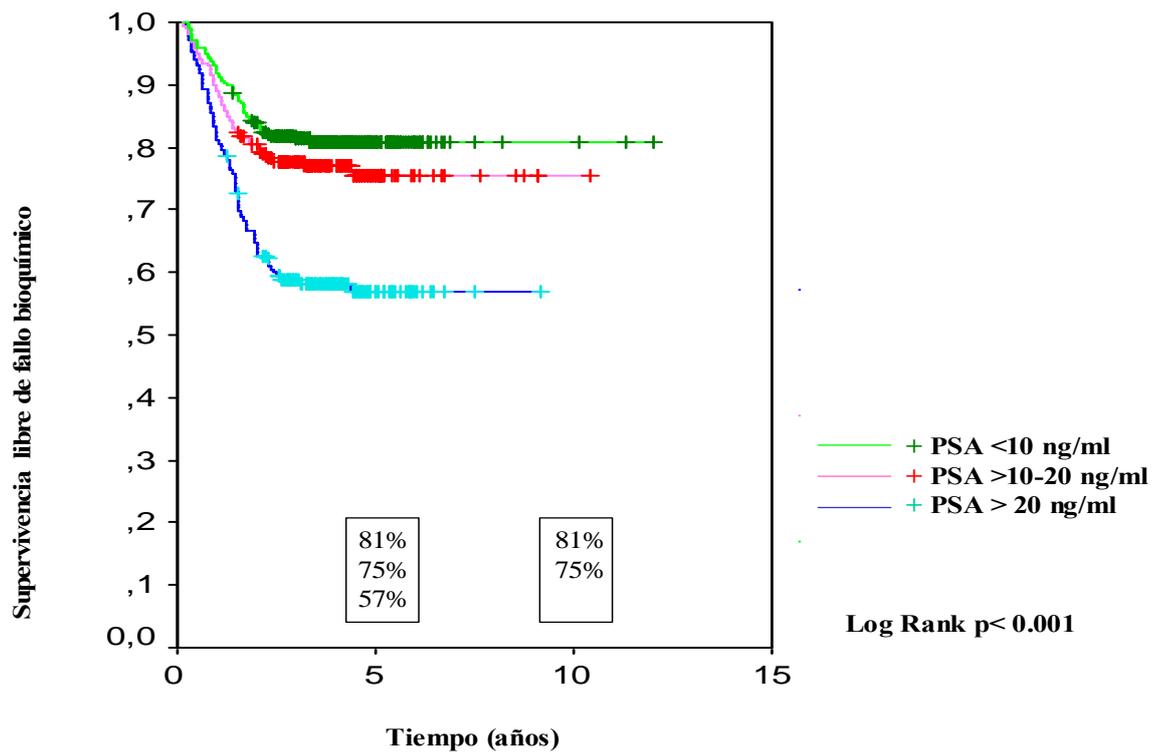


Figura 39. Supervivencia libre de fallo bioquímico según valor de PSA inicial

5.24 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD CLÍNICA SEGÚN PSA

Las supervivencias libres de enfermedad clínica a 5 y 10 años según el valor de PSA inicial fueron: PSA < 10 ng/ml: 86% y 79%; PSA 10-20 ng/ml: 86% y 67%; PSA > 20 ng/ml: 70% y 51%.

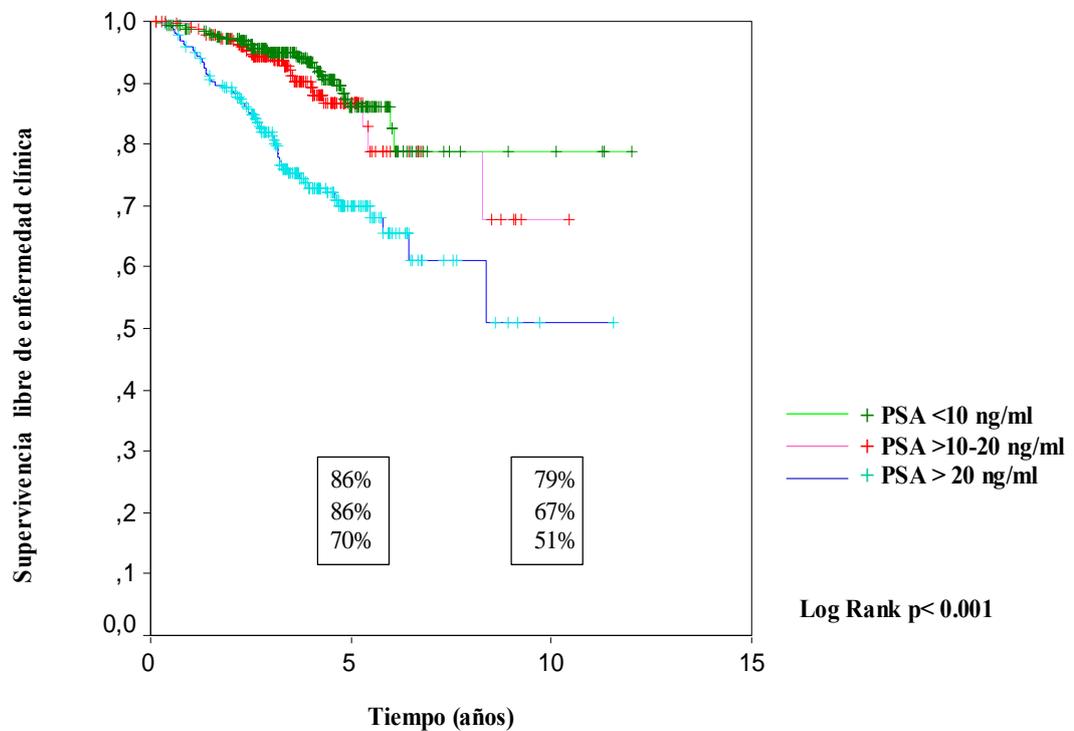


Figura 40. Supervivencia libre de enfermedad clínica según valor de PSA inicial

5.25 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN SEGÚN PSA

La supervivencia libre de progresión bioquímica y/o clínica a 5 y 10 años según el valor de PSA inicial fueron las siguientes: PSA < 10 ng/ml: 76%; 10-20 ng/ml: 69%; > 20 ng/ml: 43%.

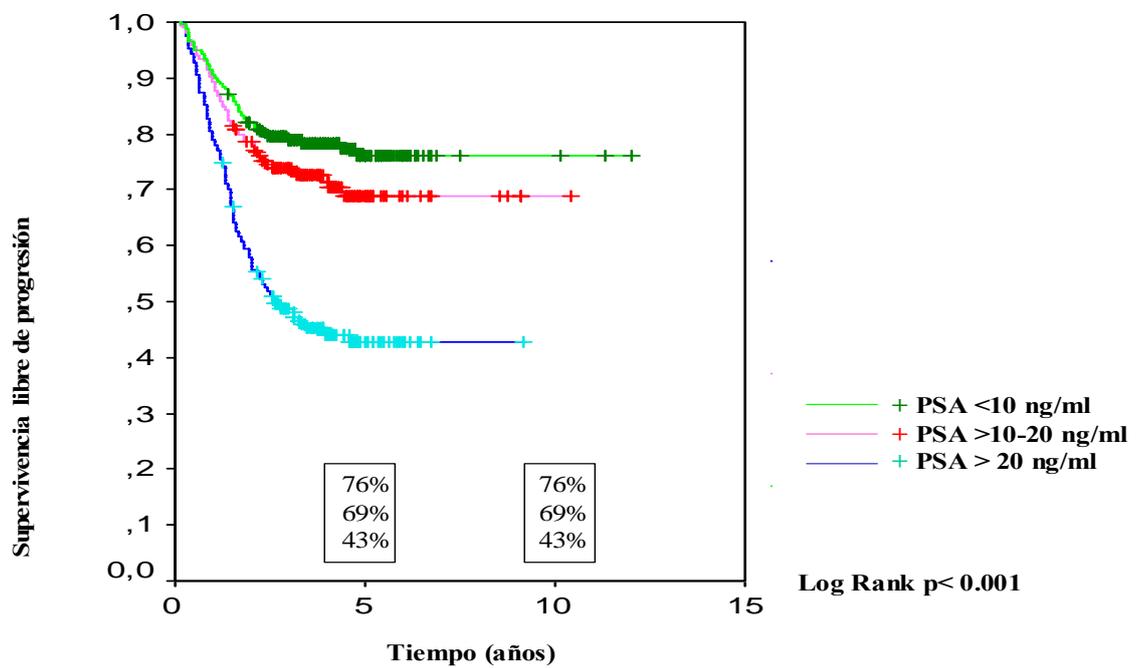


Figura 41. Supervivencia libre de progresión según el valor de PSA inicial

5. 26 SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO BIOQUÍMICO SEGÚN GRUPO DE RIESGO

La SVLFB según el grupo de riesgo (definido en función del estadio, Gleason y PSA en la página 30) a 5 y 10 años fue la siguiente: para el grupo de bajo riesgo 85% a 5 y 10 años; para el grupo de riesgo intermedio 73% y para el grupo de riesgo alto 63% y 25%.

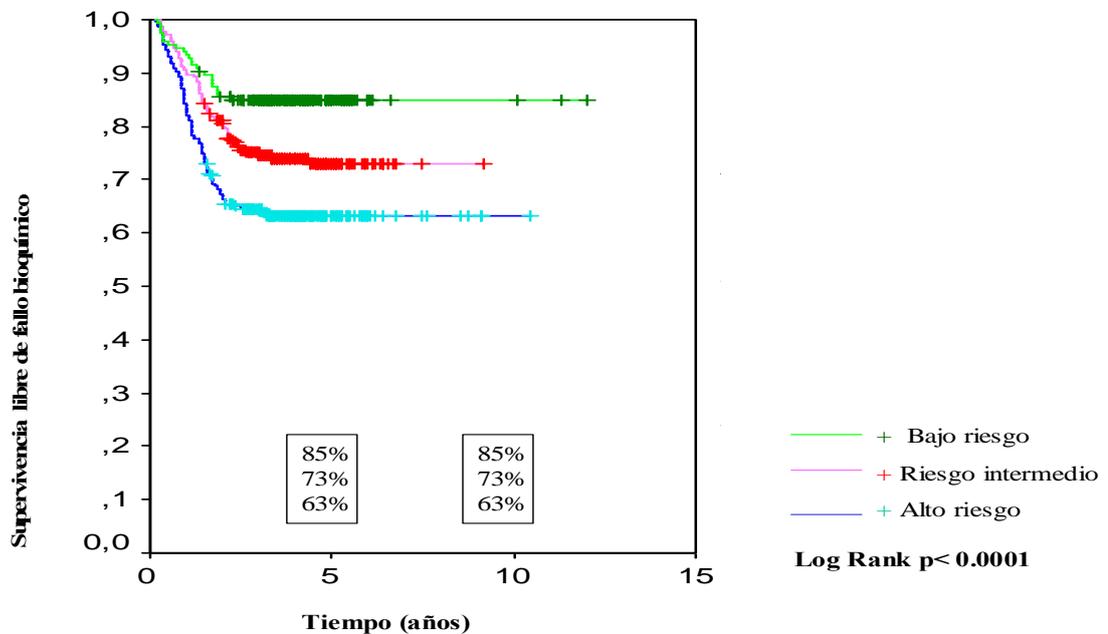


Figura 42. Supervivencia libre de fallo bioquímico según el grupo de riesgo (definido en función del estadio, PSA y Gleason)

5.27 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD CLÍNICA SEGÚN GRUPO DE RIESGO

La supervivencia libre de enfermedad clínica a 5 y 10 años para cada grupo de riesgo fueron las siguientes: grupo de bajo riesgo: 96% y 87%; riesgo intermedio: 78% y 69%; riesgo alto: 74% y 51%.

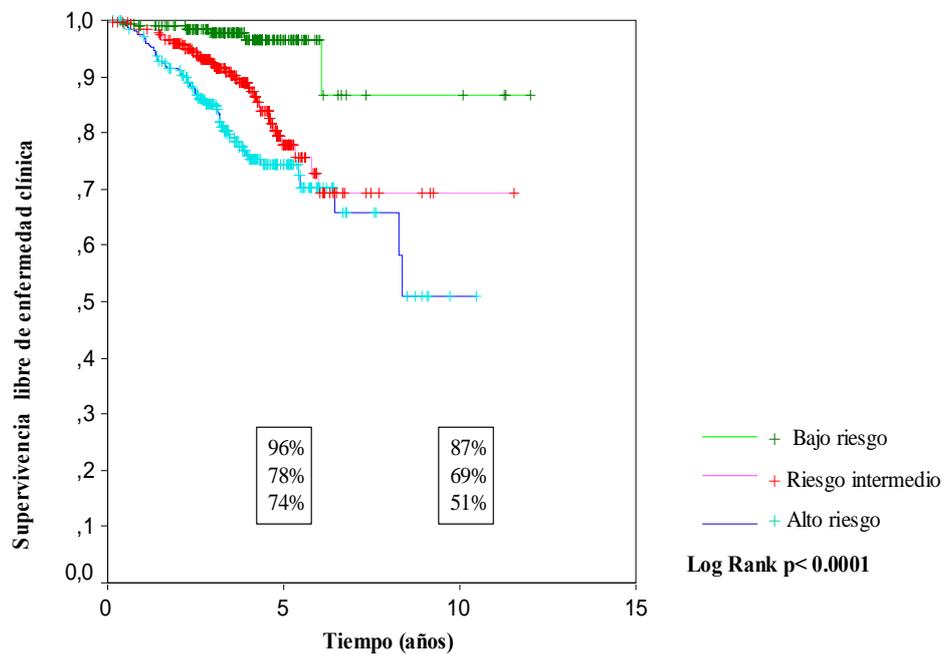


Figura 43. Supervivencia libre de enfermedad clínica para cada grupo de riesgo (definido en función del estadio, PSA y Gleason)

5.28 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN SEGÚN GRUPO DE RIESGO

La supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años para cada grupo de riesgo fueron las siguientes: grupo de bajo riesgo: 84%; riesgo intermedio: 65%; riesgo alto: 51%.

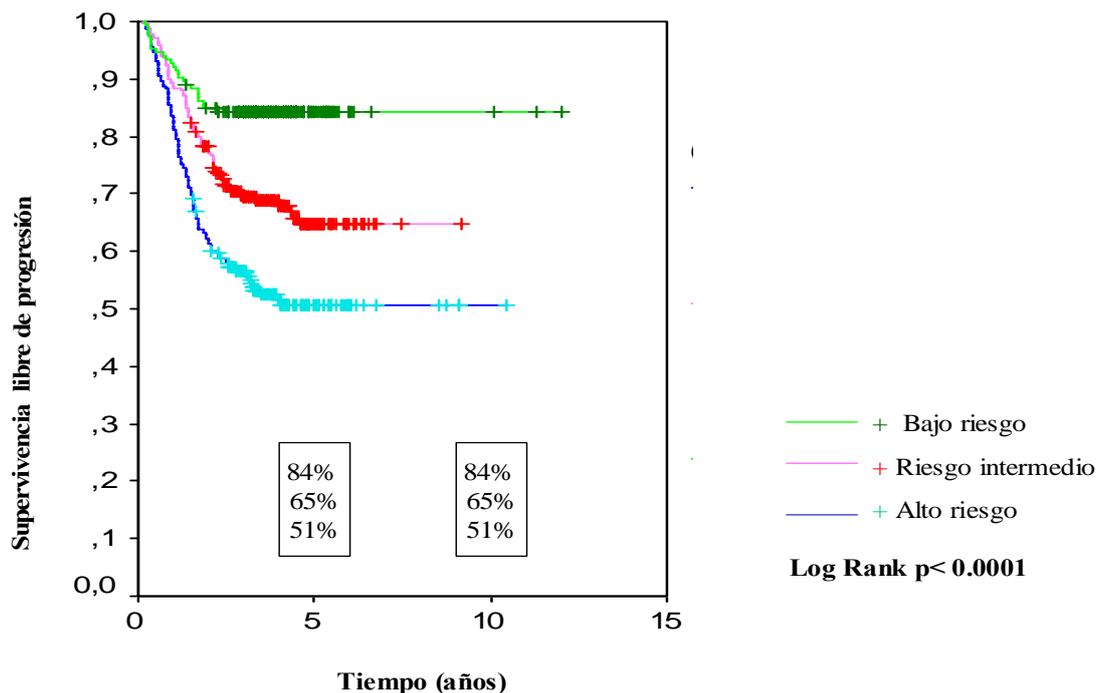


Figura 44. Supervivencia libre de progresión para cada grupo de riesgo (definido en función del estadio PSA y Gleason)

5.29 FACTORES PRONÓSTICO DE DISEMINACIÓN PRECOZ

Teniendo en cuenta los factores pronóstico de diseminación del cáncer de próstata, se estudió la posible asociación entre las variables conocidas previamente al tratamiento de la enfermedad y la **diseminación precoz**, intentando identificar un subgrupo de pacientes con un tumor más agresivo. De forma arbitraria se consideró como diseminación precoz la que ocurrió durante los dos primeros años desde el inicio de la radioterapia. Del total de pacientes, 54 presentaron una diseminación ganglionar y/o a distancia en los 2 primeros años de seguimiento. El valor medio de PSA fue significativamente más alto en el grupo de pacientes con diseminación precoz y la

media de edad menor en este grupo. No se han identificado diferencias en cuanto al valor medio de Gleason.

Tabla 107. Valores medio de la edad, Gleason y PSA en 54 pacientes que presentaban diseminación precoz

	Diseminación precoz	N	Media	Desviación Típica	Significación *
Gleason	No	819	6.069	1.562	0.577
	Sí	42	6.714	1.384	
PSA	No	778	22.442	45.006	0.000
	Sí	33	54.950	76.331	
Edad	No	903	68.756	5.687	0.000
	Sí	54	65.238	7.794	

En el estudio multivariante mediante una regresión logística que incluía las variables en el momento del diagnóstico que podrían ser **factores pronóstico de diseminación precoz**, se obtuvo que sólo el estadio presentaba significación estadística.

Tabla 108. Asociación entre edad, PSA, Gleason y estadio con diseminación precoz. Estudio Multivariante

	β	Significación Estadística	Exp(β)	IC 95%
Edad		NS		
PSA diagnóstico		NS		
Gleason		NS		
Estadio	-2.048	0.000	0.129	0.056-0.298

Se observó un **efecto protector de los estadios precoces** respecto a los estadios T₃-T₄, que se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 109. Asociación entre diseminación precoz-estadio (distinguiendo entre estadios intraprostáticos y localmente avanzados sin incluir los pacientes con afectación ganglionar)

		Diseminación Precoz		
		NO	SI	
Estadio	T1-T2	662 (72.4%)	12 (22.2%)	674
	T3-T4	252 (27.6%)	42 (77.8%)	294
Total		914	54	968

$X^2: p < 0.001$

OR: 9.19 (IC 95%: 4.65-19.46)

Ante estos resultados se procedió al análisis de los resultados en este grupo (294 pacientes) por separado y se compararon con los resultados de los estadios T₁-T₂ y, posteriormente, con los de la serie global. Se confirma el valor pronóstico de la categoría "T" incluso sin afectación ganglionar.

Tabla 110. Resultados de los pacientes con tumores estadio T₁-T₂ versus estadios T₃-T₄ y comparación con la serie global (excepto pacientes con ganglios positivos)

EVENTO	Estadio T ₃ -T ₄ (N= 294)	Estadios T ₁ -T ₂ (N=674)	Estadios T ₁ -T ₄ N ₀ (N=968)'	
Fallo bioquímico	69 (39%)*	111(23%)'	180 (27%)*	p<0.001
Recidiva local	52 (18%)	49 (7%)	101(10%)	p<0.001
Metástasis	67 (23%)	34 (5%)	101 (10%)	p<0.001
Progresión enfermedad	156 (65%)**	163 (31%)''	319 (41%)**	p<0.001
Muerte por cáncer de próstata	59 (20%)	25 (3.8%)	84 (9%)	p<0.001

* En el cálculo del fallo bioquímico en este grupo N= 175.

**Progresión de la enfermedad incluye fallo bioquímico y/o fallo clínico. N=241.

' En el cálculo del fallo bioquímico en este grupo N= 490

'' Progresión de la enfermedad en estadios T1-T2. N=526

♣ En el cálculo de fallo bioquímico de los estadios T1-T4, N= 665.

♣♣ Progresión de la enfermedad global. N=767

Se han realizado las tablas de contingencia para cada evento comparando los estadios T1-T2 versus los estadios T3-T4 determinándose el valor X^2 y en todos los casos las diferencias son estadísticamente significativas con valores de $p < 0.001$.

5.30 ESTADIOS T₃ –T₄

No se encuentran diferencias significativas cuando comparamos el valor medio de Gleason en los pacientes con estadio T₃ –T₄ (6.66) y los pacientes con otros estadios (6.72). En cambio, se observa que la media del valor de PSA en el momento del diagnóstico era superior en los pacientes con estadio T₃ –T₄ que en los pacientes con estadios T₁–T₂, 54 ng/ml versus 34 ng/ml ($p < 0.001$).

En 180/294 pacientes con estadio T₃ –T₄ pudo estudiarse la asociación entre PSA y progresión de la enfermedad y en 205/294 la asociación entre grado de Gleason combinado y progresión de la enfermedad. No se encontraron diferencias significativas cuando comparamos el valor medio de Gleason en los pacientes con estadio T₃–T₄ libres de progresión (6.66) y los pacientes que progresaron (6.72). En cambio, sí que se observó que la media del valor de PSA en el momento del diagnóstico era superior en los pacientes con estadio T₃–T₄ que habían presentado progresión que en aquellos pacientes libres de progresión: 54 ng/ml versus 34 ng/ml respectivamente.

Tabla 111. Asociación del valor medio de Gleason y valor medio del PSA inicial con la progresión de enfermedad en pacientes con estadios T₃–T₄

	Progresión	N	Media	Desviación Típica
Gleason	No	82	6.73	1.41
	Si	127	6.72	1.57
PSA	No	85	34.38	55.71
	Si	98	53.99	68.24

Prueba T para la igualdad de medias					
		t	Significación	Error típ. de la diferencia	IC 95% para la diferencia
Gleason	No se han asumido varianzas iguales	-0.035	0.972	0.2094	-0.4058 / 0.4204
PSA	No se han asumido varianzas iguales	-4.192	0.000	8.2297	-50.8007/-18.2055

Se estudió la asociación entre el PSA inicial y la progresión de la enfermedad, estratificando el valor de PSA en tres rangos ampliamente aceptados en la literatura: PSA < 10 ng/ml, 10.1-20ng/ml y > 20 ng/ml. Se pudo observar que la progresión de la enfermedad aumentaba de forma significativa en aquellos pacientes con PSA > 20 ng/ml.

Tabla 112. Asociación entre PSA diagnóstico y progresión de la enfermedad para los estadios T₃-T₄

PSA (ng/ml)	Progresión de la enfermedad		TOTAL
	NO	SÍ	
<4-10	28 (56%)	22 (44%)	50
>10-20	27 (66%)	14 (34%)	41
>20	30 (33%)	62 (67%)	92
Total	85 (46%)	98 (64%)	183

X²: p < 0.001

Estudiando la relación entre la progresión de la enfermedad y la dosis total en próstata según un punto de corte en 70 Gy (dosis < 70 Gy versus ≥ 70Gy) se obtuvo que un 85% de los pacientes que recibieron una dosis < 70 Gy progresaron (p < 0.001).

Tabla 113. Asociación entre progresión de la enfermedad y dosis próstata ≥ 70Gy ó < 70 Gy para los estadios T₃-T₄

Dosis (Gy)	Progresión de la enfermedad		TOTAL
	NO	SÍ	
≥ 70	70 (50%)	70 (50%)	140
< 70	15 (15%)	86 (85%)	101
Total	85	156	241

X²: p < 0.001

OR: 6.81 (IC 95%: 3.46-13.86)

Un 81% de los pacientes con estadio T₃-T₄ en los que se pudo valorar la progresión bioquímica y/o clínica (195/241) realizaron tratamiento hormonal. De los 46 pacientes que no realizaron ningún tipo de maniobra hormonal, 41 (89%) presentaron progresión de la enfermedad.

Tabla 114. Asociación entre progresión de la enfermedad y tratamiento hormonal

Tratamiento Hormonal	Progresión de la enfermedad		TOTAL
	NO	SÍ	
SI	80 (41%)	115 (59%)	195
NO	5 (11%)	41 (89%)	46
Total	85 (35%)	156 (65%)	241

$X^2: p < 0.001$

OR: 6.35 (IC 95%: 2.36-21.30)

Se estudió si el tiempo medio de tratamiento hormonal en el grupo que presentó progresión de la enfermedad difería respecto al tiempo del grupo libre de progresión; no se pudieron obtener diferencias significativas.

Tabla 115. Asociación entre progresión de la enfermedad y tiempo medio de hormonoterapia

	Progresión	N	Media (meses)	Desviación Típica	Error tip de la media
Tiempo de tratamiento hormonal	No	80	10.40	6.976	0.794
	Sí	115	9.56	6.980	0.671

Prueba T para la igualdad de medias

	t	Significación	Error típ. de la diferencia	IC 95% para la diferencia	
Tiempo de tratamiento hormonal	No se han asumido varianzas iguales	0.805	0.422	1.04079	-1.2173 / 2.8928

El estudio multivariante determinó como factores pronóstico de fallo bioquímico para los estadios T3-T4 el valor de PSA inicial, la dosis administrada y alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml.

Tabla 116. Factores pronóstico de fallo bioquímico para los estadios T3-T4. Estudio Multivariante

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad		NS		
PSA	0.008	0.021	1.008	1.002-1.016
Gleason		NS		
Dosis RT	-0.135	0.019	0.874	0.780-0.978
Tratamiento Hormonal		NS		
PSA nadir < 1 ng/ml		NS		

El PSA nadir tuvo significación estadística al analizar globalmente el fallo bioquímico y/o clínico (p= 0.004), conjuntamente con el valor de PSA (p = 0.020).

Se realizó el mismo estudio comparativamente para los estadios T1-T2 y se obtuvo significación para las mismas variables, pero además, el grado de Gleason también se comportó como un factor pronóstico, asociándose mayor probabilidad de fallo bioquímico para mayor grado de Gleason (p = 0.030).

En este grupo de pacientes, las variables asociadas con la muerte por cáncer de próstata que presentaron significación estadística fueron la edad, la dosis, la realización de hormonoterapia y alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml, como se aprecia en la siguiente tabla.

Tabla 117. Variables asociadas a muerte por cáncer de próstata en los estadios T3-T4. Estudio Bivariante

	β	Significación (p)	Exp(β)	I.C. 95% para Exp(β)
Edad	-0.050	0.005	0.951	0.919-0.988
PSA		NS		
Gleason		NS		
Dosis RT	-0.112	0.003	0.894	0.831-0.962
Tratamiento Hormonal	-0.949	0.001	0.387	0.221-0.677
PSA nadir < 1 ng/ml	-1.516	0.000	0.220	0.100-0.485

En el estudio multivariante, sólo la obtención de un PSA nadir < 1 ng/ml mantuvo la significación estadística.

5.31 RADIOTERAPIA DE LA RECIDIVA DESPUÉS DE PROSTATECTOMÍA

La serie estudiada incluye 34 pacientes en los que el primer tratamiento del tumor prostático consistió en una prostatectomía radical con linfadenectomía. El tiempo transcurrido entre la prostatectomía radical y la radioterapia varía entre 2 y 71 meses con un tiempo medio de 15 meses. Sólo en 2 pacientes la radioterapia fue adyuvante y el resto se realizó por recidiva bioquímica y/o clínica. El tiempo medio de seguimiento para estos pacientes es de 60 meses (mínimo de 7 meses y máximo de 163 meses).

VALOR DE PSA

El valor medio de PSA en el momento del diagnóstico era 26.7 ng/ml con un mínimo de 5.7 ng/ml y un máximo de 122 ng/ml. El valor de PSA previo a la cirugía oscila entre 0.04 ng/ml y 25.6 ng/ml, siendo el valor medio de 3.92ng/ml.

GLEASON

El valor medio de Gleason en la biopsia de diagnóstico previo a la prostatectomía (sólo evaluable en 32 pacientes) fue de 6.15 mientras que el valor medio del grado de Gleason en la pieza quirúrgica (sólo hemos podido obtener este dato en 16 casos) es de 7.56. En 50% de los casos se apreció un aumento de Gleason en la pieza quirúrgica respecto al determinado en la biopsia prostática realizada en el momento del diagnóstico.

ESTADIO POSTQUIRÚRGICO

En 22/34 pacientes se obtuvo información del estadio clínico pre-quirúrgico y del estadio patológico. En 16 pacientes (73%) el estadio patológico fue superior al estadio clínico, pasando de ser un cáncer de próstata organoconfinado a ser un tumor con afectación extracapsular y /o afectación de las vesículas seminales u otros órganos adyacentes (estadios pT3-pT4). En 2 pacientes que se valoró la enfermedad como estadio clínico T3b, coincidió con el estadio histológico.

AFECTACIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS

En 17/34 pacientes se ha obtenido información en cuanto al estado de los márgenes quirúrgicos. De estos pacientes sólo en un caso los márgenes de resección estaban libres de tumor. En 9 casos uno de los márgenes estaba afectado y en 7 casos se encontraron más de 1 margen infiltrado por tumor.

TRATAMIENTO HORMONAL

En 23/34 pacientes se administró hormonoterapia en algún momento de la historia de su enfermedad:

- a. Hormonoterapia previa a la cirugía: se realizó en 16 casos. El tiempo de tratamiento varía entre 1 mes y 24 meses .
- b. Hormonoterapia adyuvante a la cirugía: se realizó en 2 casos y la duración fue de 12 y 24 meses.
- c. Hormonoterapia concomitante con radioterapia: se realizó en 5 casos y la duración del tratamiento osciló entre 4 y 23 meses.

DOSIS DE RADIOTERAPIA

La dosis media de radioterapia administrada a nivel del lecho prostático es de 65.8 Gy , pero las dosis varían desde 59.4 Gy a 74.6 Gy administrándose las dosis más altas en aquellos pacientes con recidiva clínica ± bioquímica.

RESPUESTA A LA RADIOTERAPIA

Se valoró que un paciente había realizado respuesta al tratamiento si se había normalizado el tacto rectal en caso de ser patológico y el PSA había descendido a un valor inferior a 1 ng/ml. Siguiendo este criterio, 32/34 (94%) de los pacientes respondieron a la radioterapia.

TOXICIDAD POR RADIOTERAPIA

Un 50% de los pacientes presentaron toxicidad aguda \geq grado 2 de la RTOG. Recordemos que para la serie global este porcentaje era de 66%.

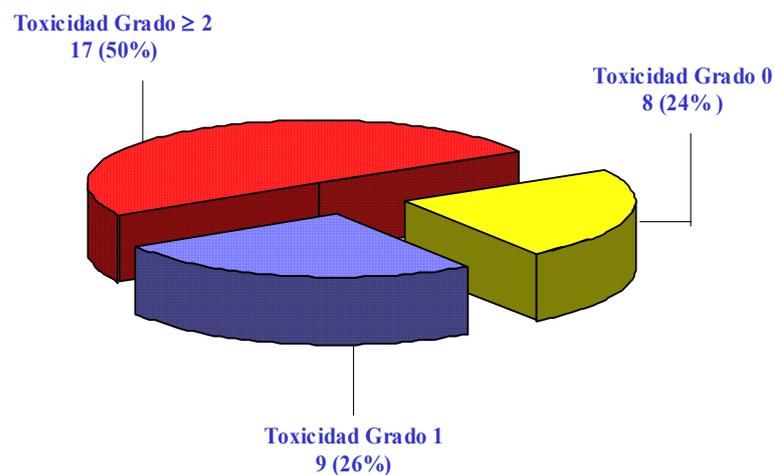


Figura 45. Toxicidad aguda por radioterapia en 34 pacientes con prostatectomía radical previa

Si se desglosa la toxicidad en digestiva, genitourinaria y cutánea, podemos apreciar que la sintomatología más frecuentemente referida en las visitas de control realizadas durante el tratamiento fue la que hacía referencia a toxicidad digestiva.

Tabla 118. Toxicidad aguda digestiva, miccional y cutánea por radioterapia en 34 pacientes con prostatectomía radical previa

Grado	Digestiva (%)	Miccional (%)	Cutánea (%)
0	11 (32.5)	23 (67.5)	30 (88.0)
1	11 (32.5)	2 (6.0)	2 (6.0)
≥ 2	12 (35.0)	9 (26.5)	2 (6.0)

En cuanto a la toxicidad crónica, 7 pacientes (21%) presentaron toxicidad crónica ≥ 2 según la escala de la RTOG. En este caso, la toxicidad miccional fue más frecuente que la toxicidad digestiva. Ningún paciente presentó toxicidad cutánea crónica.

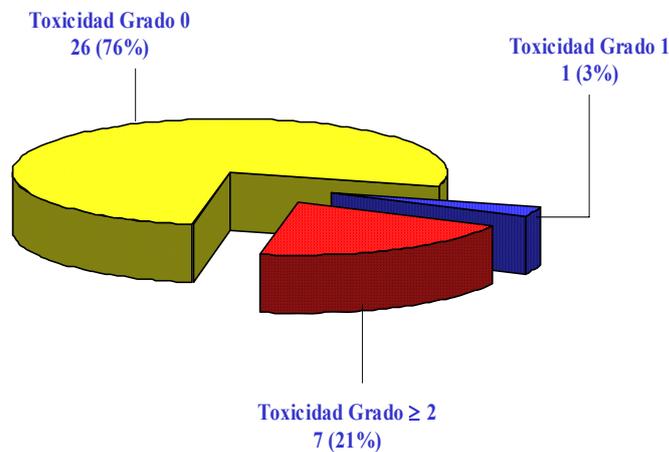


Figura 46. Toxicidad crónica por radioterapia en 34 pacientes con prostatectomía radical previa

Tabla 119. Toxicidad aguda digestiva, miccional y cutánea por radioterapia en 34 pacientes con prostatectomía radical previa

Grado	Digestiva (%)	Génitourinaria (%)	Cutánea (%)
0	30 (88.0)	29 (85.0)	34 (100.0)
1	1 (3.0)	1 (3.0)	-
≥ 2	3 (9.0)	4 (12.0)	-

Comparando estos resultados con los obtenidos para toda la serie, apreciamos menor incidencia de toxicidad digestiva ≥ 2 (9% y 10.8% para los pacientes prostatectomizados y toda la serie respectivamente) y un porcentaje superior de complicaciones miccionales en el grupo con cirugía radical como tratamiento inicial (12% versus 9.3%).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE FALLO BIOQUÍMICO

En 26 pacientes ha podido estudiarse la existencia de fallo bioquímico y de éstos, 10 pacientes han presentado fallo bioquímico (38.5%). La mayoría de fallos bioquímicos han aparecido en los 3 primeros años.

A continuación se muestra la curva de supervivencia libre de fallo bioquímico. Se aprecian caídas bruscas de supervivencia debido al pequeño número de la muestra y lo mismo sucede en la curva de supervivencia libre de progresión que aparece en el apartado siguiente.

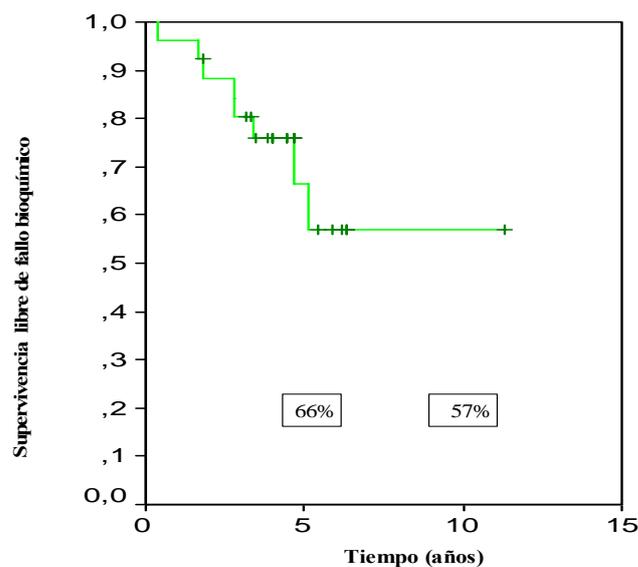


Figura 47. *Supervivencia libre de fallo bioquímico en 34 pacientes con prostatectomía radical previa a la radioterapia*

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

12/28 pacientes (43%) han presentado progresión de la enfermedad (bioquímica y/o clínica). La mayoría de progresiones se han diagnosticado en los 3 primeros años.

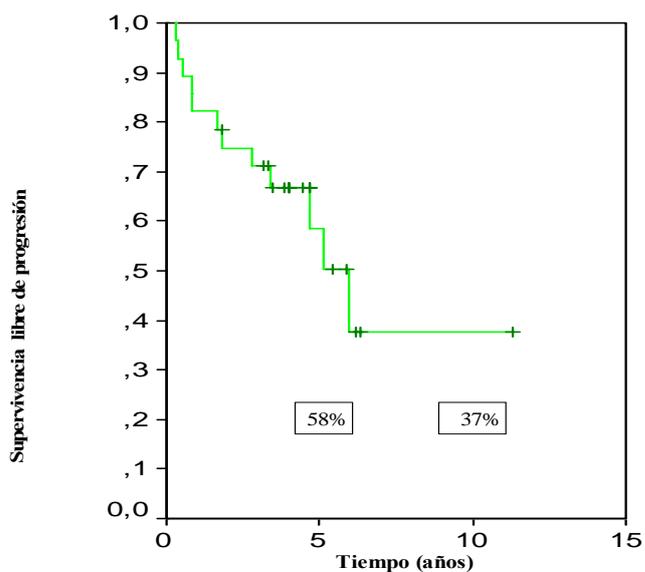


Figura 48. *Supervivencia libre de progresión en 34 pacientes con prostatectomía radical previa a la radioterapia*

ESTADO EN EL ÚLTIMO CONTROL

En el último control, 22/34 pacientes (65%) están vivos sin evidencia de enfermedad. Pero hay que señalar que de estos pacientes 3 están realizando tratamiento hormonal; en 2 casos por fallo bioquímico y en otro caso se inició la hormonoterapia sin alcanzar el fallo bioquímico.

Tabla 120. Estado en el último control de los pacientes tratados con radioterapia después de prostatectomía

EUC	N
Vivo sin enfermedad	22
Vivo con aumento de PSA	1
Vivo con recidiva local	1
Vivo con metástasis	3
Muerto por cáncer de próstata	5
Muerto por otras causas	2
TOTAL	34

Se ha considerado que el número de pacientes que realizaron radioterapia por recidiva bioquímica y/o clínica después de prostatectomía es insuficiente para realizar un estudio estadístico completo como grupo por lo que se han analizado los resultados con el resto de la serie.

6 DISCUSIÓN

6.1 DEFENSA DEL MÉTODO.

6.1.1 Límites de validez de este estudio retrospectivo.

Los estudios de cohortes nos permiten medir la incidencia de una enfermedad, establecer la secuencia temporal de eventos de interés y valorar la asociación entre los posibles factores pronóstico de la enfermedad y de las consecuencias de las actuaciones terapéuticas. Dentro de los estudios de cohortes, los estudios retrospectivos tienen la ventaja de ser más rápidos y más baratos, pero se caracterizan por un menor control sobre la selección de los pacientes y menor calidad en la medida de las variables (Piedrola Gil, 2002).

En un estudio de observación, los investigadores son cronistas pasivos. La elección del tratamiento, estadiaje y los métodos de seguimiento no están controlados por ellos y son realizados sin considerar la validez de los posteriores intentos de comparación. Las asociaciones estadísticas resultantes de esos estudios podrían ser un débil argumento para deducir la causa entre las relaciones de los tratamientos administrados y los resultados observados (Simon, 1997), sino fueran acompañadas de estrictas limitaciones sobre su validez que me corresponde argumentar en este capítulo. A pesar de dichas limitaciones, **defiendo la validez del presente estudio por las siguientes razones:**

- a) He incluido en el estudio **todos los pacientes** con cáncer de próstata localizado que han sido tratados con intención curativa en nuestro centro durante el período estudiado, sin exclusiones de ningún tipo que pudieran influenciar los resultados.
- b) Todas las historias clínicas fueron revisadas meticulosamente de forma homogénea, utilizando una **hoja de recogida de datos común**.
- c) Personalmente introduje toda la información en la **base de datos**, consultando de nuevo la historia clínica en caso de dudas o información incompleta.
- d) Con **ayuda de censores cotejé y verifiqué** los datos y realicé pruebas estadísticas para la detección de posibles errores hasta que llegué a la certeza de que la base de datos codificada coincide con cuanto consta en la historias clínicas que se custodian en el archivo central del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*.

Los **factores que podrían inducir a errores** o reducir la validez del presente estudio son:

- a) La **carencia de datos previos** o posteriores a la llegada del enfermo a nuestro Servicio. Se ha recogido la información poniendo de manifiesto las cosas tal y como son, primer paso de mi deber científico de observar la realidad con detalle y objetividad.
- b) Los pacientes con **hormonoterapia previa** a nuestro tratamiento han sido codificados con todos los datos concernientes a este hecho, el cual se ha tenido en cuenta en todos los estudios descriptivos y analíticos para discernir la posible interacción de la hormonoterapia con la radioterapia. La posible duda sobre el estadiaje inicial que existía en algunos casos se ha evidenciado como incertidumbre y ha permitido llegar a conclusiones sobre ello. La variabilidad en la indicación y duración del tratamiento hormonal podría dar lugar a unos resultados sesgados.
- c) La **heterogeneidad de los intervalos entre las determinaciones sucesivas de PSA** así como la determinación en diferentes laboratorios produce una variabilidad y dispersión de datos que evidencia la falta de criterios homogéneos en nuestro medio. Ello es un ejemplo de un dato crítico sobre nuestros datos que sin embargo permite una conclusión más: la conveniencia de protocolizar la monitorización de las determinaciones bioquímicas.
- d) La **valoración del Gleason** en el tejido de la biopsia no se realizó de forma centralizada, por lo que a la dificultad de su determinación se añade la variabilidad interobservador.
- e) A pesar de incluir todos los pacientes tratados en un **período de 20 años** (1979-1999), 641/981 pacientes fueron tratados en los 3 últimos años del período estudiado, por lo que el tiempo de seguimiento medio para todo el grupo es inferior a 5 años (4.4 años). Los estudios analíticos utilizados en el análisis de supervivencia actuarial corrigen la heterogeneidad en los intervalos del control evolutivo y pierden su significación predictiva cuando no hay suficiente número de pacientes en algún subgrupo. Por ello, en todos los estadísticos analíticos hemos especificado el método y la significación.

El análisis de los resultados ha dado lugar a unas conclusiones que tienen validez en nuestro ámbito particular, sobre todo aquellas que coinciden con evidencias derivadas de estudios prospectivos controlados que se han publicado sobre el tema.

Las observaciones realizadas en nuestro grupo, contrastadas con los resultados publicados por otros grupos pueden ayudar a que se desarrollen hipótesis válidas que se incluyan en estudios de laboratorio y en el diseño de ensayos clínicos prospectivos.

“Sólamente una minoría de asociaciones son causales... Una vez que la asociación estadística ha sido demostrada ¿cómo puede determinarse si es o no causal?... El procedimiento más satisfactorio es el experimento directo. La evaluación de la causa natural de una relación, en ausencia de un experimento directo, no es fácil ni objetiva.” (MacMahon y Pugh, 1970)

6.1.2 Criterios de homogeneidad del grupo estudiado

Teniendo en cuenta las variaciones asociadas a la evolución de los tratamientos de radioterapia a lo largo del período estudiado, como ya se ha especificado en el apartado de descripción del grupo, el grupo estudiado presenta homogeneidad en lo referente a la valoración, planificación, administración y control del tratamiento de radioterapia así como en la valoración de la toxicidad y el seguimiento de los pacientes una vez finalizado el tratamiento.

6.1.3 Criterios taxonómicos de estratificación en subgrupos

El elevado número de pacientes que se ha incluido ha permitido una estratificación en subgrupos en función de variables reconocidas en la literatura médica como factores de riesgo que podrían modificar los resultados. Algunos de los siguientes puntos se discuten con mayor profundidad más adelante.

Función pronóstica de las variables:

- *De la enfermedad*

Estadio:

Los resultados obtenidos en nuestro grupo determinan el estadio como uno de los factores pronóstico más importantes como explicaré más adelante. **De los estudios comparativos entre los pacientes con tumores intracapsulares (estadios T1-T2) y los pacientes con tumores localmente avanzados (estadios T3-T4) derivan unas conclusiones taxonómicas y pronósticas de tal importancia que señalan la conveniencia de que el estadiaje inicial del tumor previo a cualquier tratamiento lo realice un médico especialista capacitado para ello, siendo esta valoración imprescindible para incluir al paciente en un grupo de riesgo y escoger el tratamiento más óptimo.**

PSA:

La realización de estudios bivariantes y multivariantes incluyendo el PSA como variable cuantitativa ha determinado su **capacidad como factor pronóstico de progresión de la enfermedad, especialmente en los estadios T3-T4**. Para valorar la influencia del PSA sobre la supervivencia he utilizado unos rangos de PSA ampliamente empleados definidos por otros autores (Hanks, 2000; Shipley, 1999).

Gleason:

De la misma forma que el PSA, el Gleason constituye un **factor pronóstico de progresión importante, especialmente en los estadios T1-T2**. Para la comparación de las curvas de supervivencia en función de esta variable he utilizado 3 grupos ampliamente utilizados. Los resultados obtenidos sugieren que el grado de Gleason 7 debería valorarse separadamente de los grados 5-6 o que probablemente el Gleason 4+3 debería incluirse en el grupo 8-10, como sugiere la literatura actual (Partin, 2001).

Grupo de riesgo:

He utilizado la clasificación propuesta por el grupo del MSKCC (Zelevsky, 1999) dando lugar a 3 grupos equilibrados en número de pacientes. **A la vista de los resultados, en nuestro grupo parece más adecuado utilizar la clasificación propuesta por otros autores (D'Amico, 1998; Lee, 2002; Chism, 2004). que consideran el estadio T3 por sí mismo como un factor de alto riesgo independientemente del Gleason y el PSA**

- *De las intervenciones terapéuticas realizadas:*

* **La realización de RTUP en algún momento anterior a la radioterapia se ha asociado con un aumento de la toxicidad crónica**, como han señalado otros autores (Zelevsky, 1999).

* La comparación en función de haber realizado el tratamiento con cobaltoterapia o con RX de 18 MV de acelerador lineal ha demostrado el **beneficio de las altas energías en cuanto a disminución de la toxicidad** (toxicidad crónica ≥ 2 : 23.7% en el grupo tratado con cobaltoterapia vs 17% en el grupo tratado con fotones de 18 MV; $p = 0.03$).

* El **mayor número de pacientes que presentaron toxicidad crónica en el grupo que recibió irradiación pélvica respecto al grupo que realizó irradiación prostática exclusiva**, pone de manifiesto la necesidad de restringir las indicaciones de la radioterapia pélvica electiva.

* La elevación progresiva de la dosis de radioterapia administrada a lo largo del período estudiado ha permitido utilizar la dosis de radioterapia como variable continua para relacionarla con los resultados de curación y toxicidad. Para valorar su trascendencia en cuanto a la función de supervivencia se ha reconvertido en variable dicotómica en función de haber recibido una dosis menor a 70 Gy o ≥ 70 Gy, confirmándose el **beneficio de las dosis más altas**. Se ha escogido como punto de corte 70 Gy al considerar los resultados obtenidos con radioterapia convencional que sugerían aumentar la dosis por encima de 70 Gy (Pérez, 1993) y por otra parte, el estudio prospectivo fase III en el que se compara 70 Gy vs 78 Gy (Pollack, 2000, 2003).

* No se ha podido definir claramente un beneficio de la asociación de hormonoterapia a la radioterapia, aunque en nuestro grupo parece que el tratamiento combinado ofrece mejores resultados en los pacientes con tumores localmente avanzados. La administración de hormonoterapia no ha modificado significativamente la toxicidad secundaria a la radioterapia.

- *Función pronóstica del PSA tras intervenciones terapéuticas:*

Presentar un PSA después de hormonoterapia neoadyuvante y previo a la radioterapia < 1 ng/ml, alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml y la ausencia de fallo bioquímico son factores que se asocian de forma significativa a la supervivencia libre de progresión, coincidiendo con los resultados publicados por otros autores (Stamey, 1993; Kavadi, 1994; Roach, 1996, Bagshaw, 1997; Lee, 1996, Zietmann, 1995; D'Amico, 1995; Zelefsky, 1998; Pérez, 2001; Hanlon, 2002).

6.2. DE LAS INTERRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES RECOGIDAS PREVIAS A NUESTRA INTERVENCIÓN.

Analizando los 756 pacientes que presentan información sobre el Gleason, el PSA y el estadio se ha observado claramente una dependencia entre estas variables, de tal forma que los tumores T3-T4 se acompañan más frecuentemente de valores de PSA > 10 ng/ml (72% vs 51%; $p < 0.001$) y Gleason > 7 (24% vs 14%; $p < 0.001$) (pág.127). Un 66% de los pacientes con tumores mal diferenciados presentan valores de PSA inicial > 10 ng/ml.

La distribución de los pacientes en grupos de riesgo (de acuerdo con los criterios indicados en la página 30) es equilibrada en número: 20% de pacientes de riesgo bajo, 28% riesgo moderado, 27% de riesgo alto y 25% no clasificable. Si tenemos en cuenta que sólo en un 16% de los casos se indicó la radioterapia como primer tratamiento de elección, el resto de pacientes que constituyen los grupos de bajo y moderado riesgo de la serie (en nuestro medio se les hubiera propuesto la prostatectomía radical como primera opción terapéutica) estaría constituido por el grupo de pacientes en los que se descartó la realización de prostatectomía por ser mayores de 70 años y/o presentar patología asociada (47%).

6.3. DE LAS INTERVENCIONES REALIZADAS SOBRE EL GRUPO TRATADO CON INDICACIÓN CURATIVA

6.3.1. Hormonoterapia

Sobre la homogeneidad del grupo de pacientes que realizaron hormonoterapia, un 58% (568/981) de los pacientes recibieron tratamiento hormonal asociado a la radioterapia que se inició previamente a la radioterapia en todos los casos. Sólo se han

evaluado aquellos pacientes que fueron tratados con análogos de LH-RH y/o antiandrógenos (en total 525 pacientes) con el fin de obtener un grupo más homogéneo. **El porcentaje de pacientes con hormonoterapia es superior al de otras series en las que se han incluido los resultados de algunos pacientes que habían realizado hormonoterapia únicamente neoadyuvante (29%) (Zelefsky, 1998).**

Sobre el criterio utilizado para la indicación de la hormonoterapia, no se pudo aplicar un protocolo asistencial de forma homogénea debido a que muchos pacientes ya estaban en curso de hormonoterapia en el momento de la primera visita para la valoración de la radioterapia. **Se aprecia una tendencia a asociar la hormonoterapia en aquellos pacientes con tumores de peor pronóstico en el momento del diagnóstico** y si bien el 85% de los pacientes del grupo de alto riesgo recibieron tratamiento hormonal, también existe un porcentaje no despreciable de pacientes con tumores de bajo riesgo y riesgo intermedio que asimismo realizaron hormonoterapia (41% y 57.4% respectivamente), lo que indica que **ante la falta de un protocolo asistencial homogéneo previo a la llegada del paciente a nuestro servicio, se tiende a administrar hormonoterapia en espera de la realización de un tratamiento radical independientemente del estadio.**

Sobre el momento de inicio y duración del tratamiento, todos los pacientes iniciaron la hormonoterapia de forma previa a la radioterapia, con una alta variabilidad en el tiempo de tratamiento, que oscilaba entre 1-72 meses; el tiempo medio era de 9 meses y la mediana de 6 meses. **La hormonoterapia se administró durante más tiempo en los pacientes con tumores de riesgo alto y riesgo intermedio** con un tiempo medio de tratamiento de 10.5 y 9.1 meses respectivamente mientras que, en los pacientes con tumores de bajo riesgo, fue de 6.1 meses; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). **Este hecho refleja por una parte el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio de la radioterapia** (si tenemos en cuenta que en los pacientes del grupo de bajo riesgo que llegan en curso de hormonoterapia se les suspendió el tratamiento al inicio de la radioterapia) **y por otra, la influencia de los resultados publicados aconsejando mayor duración de la hormonoterapia en los pacientes con tumores localmente avanzados** (Laverdière, 1997; Pilepich, 1997; Bolla, 1997; Granfors, 1998).

Sobre la posible implicación de la hormonoterapia en los resultados finales del tratamiento con radioterapia, se puede afirmar que:

- a. Globalmente, según el estudio bivalente de factores pronóstico, **los pacientes que recibieron tratamiento hormonal presentaron mayor riesgo de fallo bioquímico** (OR: 1.62; $p < 0.001$) Probablemente se deba a que un 45% de los pacientes que realizaron hormonoterapia eran pacientes con tumores de mal pronóstico con mayor probabilidad de micrometástasis en el momento del diagnóstico. Algunas series retrospectivas han indicado peores resultados en el grupo de pacientes que realizaron hormonoterapia (Arcangeli, 1998).

En cambio se ha obtenido **mayor riesgo de recidiva local en los pacientes que no realizaron hormonoterapia** (OR: 1.79; $p = 0.006$) lo que podría indicar el efecto aditivo de la hormonoterapia y la radioterapia localmente (Laverdière, 1997; Pollack, 1997; Zelefsky, 1998; Hanks, 2003; Pilepich, 2001, 2003).

- b. En el grupo de pacientes con **tumores estadio T3-T4, el riesgo de progresión de la enfermedad bioquímica y/o clínica fue 6 veces superior en los pacientes que no realizaron hormonoterapia** (OR: 6.35 ; $p < 0.001$); no se ha podido obtener una asociación estadísticamente significativa entre la duración del tratamiento hormonal y la progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes.

Este hecho ya fue clínicamente demostrado en estudios iniciales de la RTOG (Pilepich, 1987) que señalaban más de 50% de recidivas locales en pacientes con tumores localmente avanzados tratados exclusivamente con radioterapia y dosis inferiores a 70 Gy. Estaría de acuerdo con los resultados actuales de estudios fase III que demuestran un beneficio de la asociación de hormonoterapia en tumores localmente avanzados (Pilepich, 2001; Bolla, 2002; Pilepich, 2003; Roach, 2000, 2003; Hanks, 2003).

- c. **No se pudo determinar la hormonoterapia como un factor pronóstico independiente** a la luz de los diferentes estudios multivariantes realizados para todo el grupo y del análisis de los estadios T3-T4, lo que probablemente se deba al gran número de pacientes de mal pronóstico que recibieron hormonoterapia.
- d. **No se pudo establecer una asociación estadísticamente significativa entre la administración de hormonoterapia y la existencia de toxicidad aguda y crónica secundaria a la radioterapia**, en lo cual hay coincidencia con otros autores (Zelefsky, 1999; Skwarchuk, 2000, Zapatero, 2004) que, para evaluar la probabilidad de toxicidad de la radioterapia, han considerado más relevantes los factores dosimétricos.
- e. **Los pacientes que realizaron hormonoterapia presentaron mayor riesgo de disfunción eréctil que los pacientes que realizaron radioterapia exclusiva** (69% vs 38%; OR: 3.65; $p < 0.001$). Este dato coincide con la mayoría de estudios (Mantz, 1999), aunque algunos autores han señalado que la capacidad de erección basal acostumbra a ser peor en aquellos pacientes que requieren un tratamiento combinado con hormonoterapia (Chen, 2001). No obstante, en el estudio multivariante la hormonoterapia no presentó significación estadística.

6.3.2. Radioterapia

Sobre el protocolo terapéutico. A pesar de tratarse de un estudio de los pacientes tratados a lo largo de 20 años, las técnicas protocolizadas de planificación y administración de la radioterapia presentan un alto grado de homogeneidad, a excepción de la dosis administrada, que ha aumentado de forma progresiva en los últimos años.

Sobre la planificación de los tratamiento. En todos los pacientes se realizó un estudio dosimétrico en el plano central del campo de tratamiento, a excepción de 75 pacientes en los que se planificó la sobredosis con técnicas de RTC-3D. Dado el pequeño número de pacientes que realizaron RTC-3D en el último período no se han estudiado las posibles diferencias entre los dos tipos de planificación.

El análisis de más de 1000 pacientes tratados con técnicas de RTC-3D será objeto de un próximo estudio con el fin de comprobar si las técnicas de RTC-3D han contribuido a disminuir la toxicidad como han demostrado múltiples estudios (Dearnaley, 1999; Koper, 1999), si a pesar de aumentar las dosis por encima de 70 Gy no se aumentó la toxicidad (Leibel, 1994; Fukunaga-Johnson, 1997; Zelefsky, 1998; Nguyen, 1999; Storey, 2000; Kupelian, 2000; Bey, 2000; Michalsky, 2000) y si el aumento de dosis ha dado lugar a una mejoría de los resultados (Pollack, 2002; Zelefsky, 2002; Hanks, 2002; Valicenti, 2000; Kupelian, 2004).

Sobre los campos de tratamiento utilizados. La mayoría de pacientes (907/981) realizaron radioterapia pélvica electiva; la técnica de 4 campos en cruz fue la más utilizada al igual que en el tratamiento de sobredosis en próstata (760/981).

La realización de radioterapia pélvica se asoció con un aumento de toxicidad aguda ≥ 2 tanto en el estudio bivalente ($p= 0.010$) de factores pronóstico como en el estudio multivariante ($p = 0.019$) y también se asoció de forma significativa a un aumento de la toxicidad crónica ($p = 0.041$) según el estudio multivariante (más adelante se discute este tema en relación con la toxicidad). Actualmente en nuestro centro sólo se realiza irradiación pélvica en aquellos pacientes que presentan un riesgo de afectación ganglionar $\geq 10\%$.

Sobre el fraccionamiento utilizado (1.8 ó 2 Gy). **No se pudo establecer una asociación estadísticamente significativa entre la utilización del fraccionamiento estándar y un aumento de toxicidad respecto al fraccionamiento de 1.8 Gy, excepto para la toxicidad cutánea aguda \geq grado 2** que fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con fraccionamiento de 2 Gy/ sesión ($p = 0.004$).

Este dato sorprende si tenemos en cuenta que de acuerdo con el modelo linear cuadrático de supervivencia celular, la disminución de la dosis por fracción implicaría una disminución de la lesión de los tejidos sanos de respuesta tardía (α/β bajo) (Overgaard, 1985) y, por lo tanto, sería de esperar una menor toxicidad crónica en el grupo de pacientes en los que se empleó un fraccionamiento de 1.8 Gy/ sesión. Es posible que una diferencia de 0.2 Gy respecto del fraccionamiento estándar no tenga trascendencia para los campos y dosis empleados.

Sobre la energía empleada (cobaltoterapia versus RX de 18 MV), un 70% de los pacientes fueron tratados con RX de 18 MV. La utilización de cobaltoterapia se asoció a un aumento del riesgo de presentar toxicidad aguda \geq grado 2 según el análisis bivalente sin presentar significación estadística en el estudio multivariante. Respecto a la toxicidad crónica, se pudo observar **un aumento del riesgo de presentar toxicidad**

crónica \geq grado 2 en los pacientes tratados con cobaltoterapia, a expensas de un aumento de la toxicidad miccional \geq grado 2 (15% vs 7%; $p = 0.001$) en este grupo. Los resultados demuestran el beneficio de la utilización de las altas energías en el tratamiento del cáncer prostático.

Sobre la dosis administrada, como ya he comentado, el aumento progresivo de la dosis a lo largo el período estudiado nos ha permitido realizar estudios a 5 años en función de la dosis como variable continua cuantitativa y como variable dicotómica en función de haber recibido una dosis inferior a 70 Gy o igual o superior a 70 Gy.

LA DOSIS DE RADIOTERAPIA COMO VARIABLE CONTINUA:

El estudio **bivariante** de la dosis como variable continua ha mostrado una asociación estadísticamente significativa entre una **menor dosis y un aumento del riesgo de fallo bioquímico** (OR: 1.16; $p < 0.001$), **recidiva local** (OR:1.14; $p < 0.001$), **diseminación a distancia** (OR:1.22; $p < 0.001$), **progresión de la enfermedad** (OR:1.25; $p < 0.001$) y **muerte por cáncer de próstata** (OR:1.16; $p = 0.006$).

En el estudio **multivariante** la dosis continuó presentando significación estadística en el mismo sentido: **fallo bioquímico** ($p < 0.001$), **recidiva local** ($p = 0.05$), **diseminación a distancia** ($p = 0.009$), **progresión de la enfermedad** ($p < 0.001$) y la **muerte por cáncer de próstata** ($p = 0.006$).

No se ha podido demostrar una asociación entre la dosis y la toxicidad de la radioterapia.

Mediante el análisis de los histogramas dosis volumen algunos autores han demostrado una asociación entre el volumen de tejido sano irradiado a altas dosis y la aparición de toxicidad (Storey, 2000; Jackson, 2001). Otros autores han considerado que la aparición de toxicidad estaría determinada por el volumen de tejido sano que se irradia a dosis moderadas, pues opinan que este volumen debe compensar las áreas irradiadas a altas dosis (Huang, 2002, Fiorino, 2003).

LA DOSIS DE RADIOTERAPIA COMO VARIABLE DICOTÓMICA:

La administración de **una dosis inferior a 70 Gy se asoció con** los siguientes eventos coincidiendo con lo publicado por otros autores:

- a. **Mayor número de pacientes que no alcanzaron un PSA nadir por debajo de 1 ng/ml** (29% vs 17%; $p < 0.0001$), resultados que coinciden con otros autores (Zelefsky, 1998; Bey, 2000).
- b. **Un aumento del riesgo de recidiva local** respecto al grupo de pacientes tratados con dosis igual o superior a 70 Gy (17% vs 6%, OR: 2.96; $p < 0.001$). El histograma de frecuencias según la dosis mostró un máximo para los valores entre 70-72 Gy en el grupo de pacientes libres de recidiva local, mientras que el máximo

se situaba entre 65-67 Gy para el grupo de pacientes que presentaron recidiva local. (Zelefsky, 1998; Kupelian, 2000)

- c. **Menor supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 años** (61% vs 78%; $p < 0.001$). (Pollack, 2000; Kupelian, 2000; Zelefsky, 1998)
- d. **Mayor número de pacientes fallecidos por cáncer de próstata**, según queda reflejado en las curvas de supervivencia causa específica en función de la dosis (SVCE a los 5 años fue 88% vs 97%; a los 10 años 63% vs 78% y a los 15 años 53% vs 59%; $p < 0.001$). (Pollack, 2002; Valicenti, 2000).

Nuestros resultados estarían de acuerdo con los derivados de los estudios de escalada de dosis (Zelefsky, 1998; Hanks, 2000; Bey, 2000; Kupelian, 2000; Pollack, 2002), apoyando el concepto de que a **mayor dosis de radioterapia, mayor control local; ello coincide con los resultados de otros estudios que demostraron la importancia del control local incluso para evitar la aparición de metástasis** (Kuban, 1986; Fuks, 1991; Kaplan, 1992; Pollack, 2002; Jacob, 2004).

6.4. DE LA RESPUESTA LOCAL EN EL GRUPO TRATADO CON INTENCIÓN CURATIVA

6.4.1. Sobre la respuesta a la radioterapia.

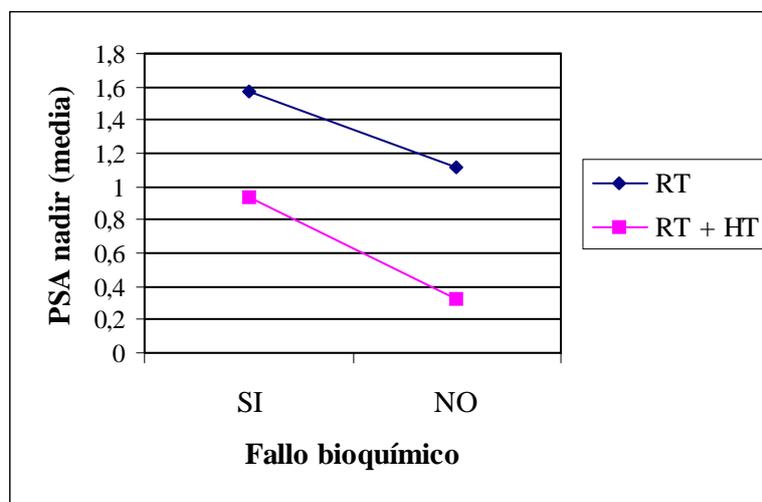
Ya he comentado previamente (pág. 44) la dificultad que existe para valorar la remisión completa de un cáncer de próstata después de radioterapia.

Considerando la clínica, el tacto rectal y alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml tal como algunos autores han descrito (Lee, 1996; Kavadi, 1994; Roach, 1996; Stamey, 1993; Zietmann 1995; Pérez, 2001; Zelefsky, 1998), **un 18% de los pacientes no consiguió responder al tratamiento y presentó un riesgo de progresión clínica 3 veces mayor que el grupo de los que sí respondieron al tratamiento** (39% vs 18%, OR: 2.94; $p < 0.001$).

6.4.2. Sobre el uso del PSA como criterio de monitorización de la evolución del cáncer de próstata

- **Sobre el PSA nadir como criterio de respuesta**
 1. **El valor de PSA nadir medio varía de forma significativa en el grupo de pacientes que han realizado hormonoterapia neoadyuvante** (PSA nadir medio: 0.51 ng/ml; mediana: 0.09 ng/ml) comparativamente con los pacientes que realizaron radioterapia exclusiva (PSA nadir medio: 1.21 ng/ml; mediana: 0.70 ng/ml) ($p < 0.001$). Este hecho indica la capacidad de la hormonoterapia para inhibir la síntesis de PSA del tejido prostático sano y tumoral, tanto a nivel local como sistémico, y, por lo tanto, es obvio que no es posible utilizar el PSA nadir como único criterio de respuesta en los pacientes que realizaron hormonoterapia neoadyuvante.
 2. **Se ha podido establecer una diferencia estadísticamente significativa entre el valor de PSA del grupo de pacientes que presentaron fallo bioquímico** (PSA nadir medio: 1.12 ng/ml; mediana: 0.49 ng/ml) **y el del grupo de pacientes libres de fallo bioquímico** (PSA nadir medio: 0.65; mediana: 0.20 ng/ml) ($p < 0.001$). Algunos autores han podido establecer una asociación entre diferentes valores de PSA nadir después de radioterapia exclusiva y la incidencia de fallo bioquímico (Kuban, 1995; D'Amico, 1995; Hancock en Bagshaw, 1997), pero no existe ningún valor absoluto del PSA nadir que pueda utilizarse como único criterio de fallo bioquímico.
 3. **Esta diferencia continúa presentando significación estadística cuando se analizan los resultados separadamente en el grupo que ha realizado radioterapia exclusiva** (PSA nadir medio: 1.12 ng/ml y mediana: 0.6 para el grupo libre de fallo bioquímico versus PSA nadir medio: 1.57 ng/ml y mediana 0.92 ng/ml para el grupo que presentó fallo bioquímico) **y el que ha realizado tratamiento hormonal asociado a radioterapia** (PSA nadir medio: 0.32 ng/ml y mediana: 0.06 ng/ml para el grupo libre de fallo bioquímico vs PSA nadir medio 0.94 ng/ml y mediana: 0.24 ng/ml para el grupo que presentó progresión bioquímica) ($p < 0.001$). (Figura 49):

(a)



(b)

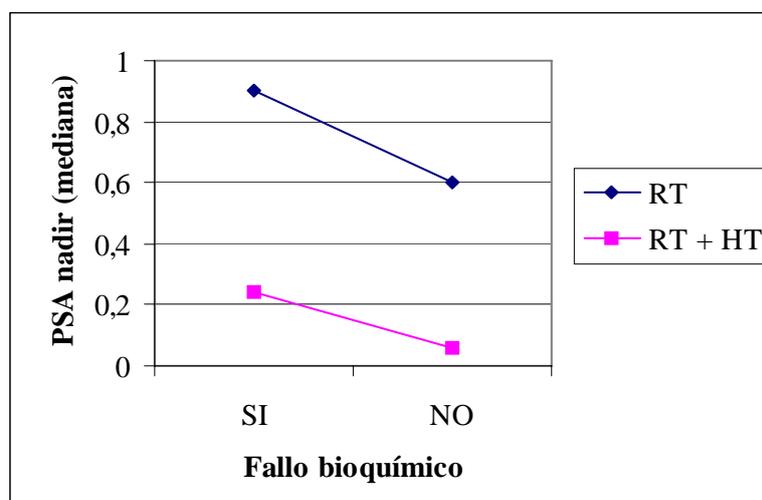


Figura 49. PSA nadir (media (a) y mediana (b)) para el grupo de pacientes que realizaron radioterapia exclusiva (RT) versus radioterapia + hormonoterapia (RT + HT), en función de haber presentado fallo bioquímico o no.

A diferencia de los estudios publicados, en los que sólo se ha considerado pacientes tratados con radioterapia exclusiva, nuestros resultados también me han permitido establecer diferencias estadísticamente significativas entre el valor medio del PSA nadir del grupo libre de progresión y el del grupo que presentó progresión en pacientes que recibieron hormonoterapia asociada a la radioterapia. Los valores de PSA nadir más altos en el grupo de pacientes que recibieron hormonoterapia y progresaron podrían explicarse por:

- Tratarse de tumores de alto riesgo con enfermedad diseminada subclínica en el momento del diagnóstico no detectada por las pruebas del estudio de extensión con un componente celular hormonorrefractario.
 - Que a pesar de la interacción entre la hormonoterapia y la radioterapia externa, estos tumores precisaran dosis superiores a las administradas para su control.
4. El valor medio del PSA nadir fue claramente diferente entre el grupo que presentó progresión de la enfermedad (2.17 ng/ml) y el grupo libre de progresión (0.54 ng/ml) ($p < 0.0001$). con valores similares a los determinados por otros autores (Bagshaw, 1997; D'Amico, 1995; Kuban, 1995).

De acuerdo con nuestros resultados, **presentar un PSA nadir ≥ 1 ng/ml** se asoció con **mayor probabilidad de presentar fallo bioquímico** (OR:1.66; $p = 0.013$), **mayor riesgo de progresión de la enfermedad** (OR: 2.57; $p = 0.001$) y un **aumento del riesgo de morir por cáncer de próstata** (OR:5; $p = 0.001$), coincidiendo con lo publicado con otros autores (Lee, 1996; Bagshaw, 1997; Kavadi, 1994; Roach, 1996; Stamey, 1993; Zietmann, 1995; Pérez, 2001).

Al analizar separadamente los pacientes tratados con radioterapia exclusiva de los pacientes en los que se asoció hormonoterapia, se mantuvo la significación estadística.

Un tumor estadio **T1-T2** (OR: 5; $p < 0.001$) y un **PSA nadir < 1 ng/ml** (OR; 5; $p = 0.001$) **son las variables más potentes que se asociaron con una SVCE mejor**. Otros autores también han determinado el PSA nadir < 1 ng/ml como el factor pronóstico independiente asociado a la muerte por cáncer de próstata de forma más significativa (Pollack, 2003; Hanlon, 2002). Este hecho parece obvio si tenemos en cuenta que un PSA nadir < 1 ng/ml reflejaría el control local de la enfermedad y la inexistencia de enfermedad diseminada.

- **Sobre las oscilaciones de PSA después de la radioterapia o *bouncing PSA*.**

Estudí la distribución de los pacientes en función del estado último control y observé que 50/608 (5%) pacientes que se valoraron como “vivos sin enfermedad”, no habían alcanzado todavía un PSA nadir < 1 ng/ml o bien presentaban elevaciones transitorias de PSA sin llegar a alcanzar la definición de fallo bioquímico. Algunos autores han asociado estas elevaciones transitorias de PSA después de radioterapia externa con un

aumento del riesgo de fallo bioquímico (Hanlon, 2001). En cambio, los estudios realizados en pacientes tratados con braquiterapia no pudieron demostrar una asociación entre el *bouncing PSA* y la recidiva (Critz, 2000; Cavanagh, 2000).

- **Sobre el intervalo desde el fin del tratamiento hasta la evidencia del nadir de PSA**

Sobre el tiempo en alcanzar el PSA nadir para todo el grupo, se observó **paradójicamente que aquellos pacientes que alcanzaron un PSA nadir más rápidamente durante el primer año después de la radioterapia, presentaron mayor riesgo de progresión bioquímica y/o clínica que los pacientes en los que el PSA descendió lentamente** (41% vs 24%, OR:2.22; p = 0.001).

Al analizar separadamente el grupo de pacientes que realizaron radioterapia exclusiva, se mantuvo la diferencia (44% vs 21%, OR: 2.78; p = 0.002). Esta asociación fue estadísticamente significativa tanto para los pacientes que alcanzaron un PSA nadir < 1 ng/ml (35% vs 15%; OR: 3.17; p = 0.008) como para el grupo de pacientes con PSA nadir > 1 ng/ml (35% vs 17%, OR: 2.71; p = 0.021).

El riesgo de progresión para los pacientes que alcanzaron un PSA nadir < 1 ng/ml durante el primer año después de la radioterapia era el doble que para el grupo de pacientes que alcanzaron un valor de PSA por debajo de 1 ng/ml más lentamente, más allá de los primeros 12 meses postirradiación.

Nuestros resultados están en concordancia con los publicados por el grupo de la Universidad de Standford (Bagshaw, 1997) que determinaron un riesgo de presentar recaída 18 veces mayor en los pacientes que presentaron el PSA nadir durante el primer año después de la radioterapia y con el grupo de la Universidad de Pennsylvania (Bagshaw, 1997), que determinaron que los pacientes libres de fallo bioquímico tardaron el doble de tiempo en alcanzar el PSA nadir que los pacientes que presentaron fallo bioquímico.

En sentido distinto, el grupo del MDACC considera el PSA nadir como el valor más bajo obtenido durante el año siguiente a la radioterapia, por no poder determinar descensos de PSA más allá (Bagshaw, 1997).

El mismo estudio, realizado únicamente en el grupo de pacientes que recibieron hormonoterapia, no demostró una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo en alcanzar el PSA nadir y la progresión de la enfermedad.

- **Sobre el fallo bioquímico**

1. 568/981 pacientes habían realizado algún tratamiento hormonal, con indicaciones muy heterogéneas en cuanto a duración y su secuencia respecto a la radioterapia. En 673/981 se pudo calcular el fallo bioquímico. Una excesiva estratificación originaría una pérdida de poder estadístico en nuestros resultados.

2. Casi un 50% de los pacientes que realizaron hormonoterapia neoadyuvante presentaban un PSA nadir en el primer control después de la radioterapia. Como ya se ha comentado anteriormente, los valores de PSA nadir fueron notablemente diferentes cuando se realizó hormonoterapia
3. Después de un tiempo variable en el que el paciente presentaba un valor de PSA en el límite de detección del sistema analítico (en nuestro Centro < 0.04 ng/ml), la mayoría de pacientes presentaba cierta elevación del valor de PSA. Se hacía difícil, por tanto, valorar como fallo bioquímico a un paciente que presentaba un PSA < 0.04 , 0.07 , 0.09 y 0.10 consecutivamente, pues, si bien presentaba 3 elevaciones sucesivas del valor de PSA, los valores absolutos eran bajos.

La relación entre el volumen prostático, el PSA inicial y el valor de PSA nadir (Kaminski, 2002) conjuntamente con la demostración de la persistencia de síntesis de PSA por la glándula prostática irradiada (Willett, 1994) podrían explicar elevaciones sucesivas de PSA, superando incluso valores de 1 ng/ml hasta alcanzar un valor a partir del cual se estabilizaría, oscilaría o bien volvería a descender.

Gracias a la base de datos y los estadísticos utilizados he podido evaluar dos posibles criterios de fallo bioquímico:

* Inicialmente opté por definir el fallo bioquímico como 3 elevaciones consecutivas de PSA, siendo el valor del PSA considerado como primera elevación > 1 ng/ml y computándose como fecha del fallo bioquímico el tiempo medio entre la fecha del fin de la radioterapia y la fecha de la primera elevación (definición 1^a).

* Posteriormente repetí el análisis aplicando estrictamente la definición propuesta por la ASTRO, es decir, 3 elevaciones sucesivas del PSA a partir del PSA nadir (definición 2^a). En ambos casos se consideraron también fallo bioquímico un aumento importante del PSA que superara 4 ng/ml y/o el inicio de hormonoterapia después de la irradiación como tratamiento de rescate.

Al analizar los resultados pude comprobar que:

1. Con la 1^a definición se detectaron $116/673$ (17%) fallos bioquímicos, mientras que con la 2^a fueron $180/673$ (27%).
2. Los 116 pacientes definidos como fallo bioquímico con la definición 1 estaban incluidos en los 180 pacientes detectados con la utilización de la definición 2.
3. Las curvas de supervivencia libre de fallo bioquímico generadas con la 1^a claramente sobrestimaban los resultados cuando se comparaban con los resultados del criterio 2^o y los referidos en la literatura, principalmente en los 5 primeros años.
4. El tiempo medio de presentación del fallo bioquímico calculado según la definición 1^a fue de 32.4 meses con mínimo de 7.2 meses y un máximo de 69.6

meses, mientras que con la 2ª fue de 14.8 meses con un mínimo de 1.8 meses y máximo de 52.3 meses.

5. En el análisis estadístico realizado para detectar aquellas variables con capacidad pronóstica se produjo coincidencia al aplicar ambas definiciones. El estudio bivalente de las variables que podían asociarse a fallo bioquímico reveló que eran **factores pronóstico independientes la edad** (OR: 1.05), el **estadio** (OR: 2.06), **Gleason** (OR: 1.2), la **dosis** administrada (OR: 1.16), la **hormonoterapia asociada** (OR:1.01) y **alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml** (OR:1.7); todas ellas presentaron una alta significación estadística. Las mismas variables alcanzaron significación estadística en el estudio multivariante excepto la hormonoterapia asociada.
6. **La definición propuesta por la ASTRO cumple la capacidad de ser una “forma precoz” de valorar los resultados**, pues según nuestros resultados, el tiempo medio entre el fallo bioquímico y la recidiva local fue de 26.16 ± 17.64 meses (mínimo 1 mes y máximo 98 meses) y entre fallo bioquímico y la aparición de metástasis 25.68 ± 18.72 meses (mínimo 1 mes y máximo 74 meses).
7. **La definición propuesta por la ASTRO parece aplicable en pacientes que han realizado tratamiento hormonal**, pues aquellos pacientes en los que se detectaron 3 elevaciones de PSA consecutivas a partir del PSA nadir, sin llegar a presentar valores de PSA que superaran el valor de 1 ng/ml, continuaban presentando progresión del PSA una vez superado este valor.

6.4.3 Sobre la progresión clínica de enfermedad

- *Sobre la asociación del fallo bioquímico y la progresión clínica de la enfermedad.*

Los resultados del presente trabajo han mostrado **un riesgo de presentar progresión clínica 7 veces mayor en el grupo de pacientes que presentaron fallo bioquímico** según el segundo criterio anteriormente comentando (39% vs 8%; OR:7.21; $p < 0.001$). Otros autores también han demostrado una asociación entre el fallo bioquímico y la progresión clínica (Horwitz, 1998; Pound, 1999, Thames, 2003; Hanlon, 2002; Pollack, 2003).

También se ha podido constatar **un aumento del riesgo de presentar recidiva local** (21% vs 5%; OR: 5.23; $p < 0.001$) y **diseminación a distancia** (18% vs 2%,OR: 9.84; $p < 0.001$), así como **un aumento del riesgo de morir por cáncer de próstata** (OR: 5.28; $p = 0.001$).

No se ha podido demostrar una asociación entre fallo bioquímico y supervivencia global, lo que coincide con la mayoría de autores (Kupelian, 2002; Kestin,2002; Hanlon, 2002; Pollack, 2003). Recientemente, un estudio retrospectivo publicado por un grupo australiano (Williams, 2004) en el que se analizan los resultados de 1571 pacientes tratados con radioterapia exclusiva pudo determinar el fallo bioquímico como

un factor pronóstico independiente de la supervivencia global (Riesgo relativo: 1.27; $p = 0.035$).

La falta de asociación entre el fallo bioquímico y la supervivencia global puede explicarse si tenemos en cuenta que la edad media de nuestro grupo es de 68 años, que en un 47% de los pacientes se desestimó la prostatectomía radical por ser mayores de 70 años y/o presentar patología asociada y que sólo un 50% de los exitus se debieron al cáncer de próstata. Todo lo cual demuestra que la supervivencia global no es un parámetro de evaluación de la eficacia de intervenciones terapéuticas en el cáncer de próstata.

El estudio bivalente de posibles **variables con capacidad pronóstica de fallo bioquímico y/o progresión de la enfermedad** confirmó que a **menor edad** (OR: 1.05; $p < 0.001$), **mayor PSA** (OR: 1.01; $p < 0.001$), **mayor Gleason** (OR: 1.17; $p < 0.001$), **estadios T3-T4** (OR: 4.1; $p < 0.001$), **menor dosis** (OR: 1.25; $p < 0.001$) y **no alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml** (OR: 2.57; $p < 0.001$) eran factores de riesgo. En el estudio multivariante las mismas variables siguieron presentando significación estadística.

Los factores pronóstico de fallo bioquímico que se han determinado coinciden con los presentes en la literatura (Hanks, 1997).

Diversos estudios han considerado la **edad** como un factor inverso de riesgo, aunque estudios recientes han demostrado una mejoría de los resultados en pacientes jóvenes (< 60 años), cuando se aumentó la dosis mediante técnicas de RTC-3D; al incidencia de de fallo bioquímico que se obtuvo fue similar a la de pacientes con mayor edad (Zelefsky, 2003).

No se pudo demostrar una asociación entre la hormonoterapia y la progresión de la enfermedad ni en el estudio bivalente ni en el estudio multivariante pero se ha observado que **los pacientes que realizaron hormonoterapia neoadyuvante y que presentaban un PSA previo a la radioterapia ≥ 1 ng/ml tenían mayor riesgo de presentar fallo bioquímico (OR: 2.33; $p = 0.004$) y progresión de la enfermedad (OR: 2; $p = 0.013$).**

Múltiples estudios retrospectivos han demostrado un beneficio de la asociación de hormonoterapia a radioterapia (Vicini, 1999), pero algunos autores afirman no haberlo podido demostrar (Arcangeli, 1998).

- *Sobre la recidiva exclusivamente local del cáncer prostático*

Sobre la incidencia de recidiva local de nuestra serie (10.4%), coincide con la reportada por otros autores (Kestin, 2002; Pérez, 2001, Sartor, 1997; Zagars, 1997). La presencia de **fallo bioquímico se asoció claramente con un mayor riesgo de presentar recidiva local**; este riesgo aumentaba por encima de 5 veces respecto a los pacientes libres de fallo bioquímico (21% vs 5%; OR: 5.23; $p < 0.001$).

El estudio bivalente de **variables asociadas a la recidiva local** demostró que a menor **edad** (OR: 1.06; $p < 0.001$), **mayores estadios (T3-T4)** (OR: 2.74; $p < 0.001$), **menor dosis** 1.14; $p < 0.001$), **la ausencia de tratamiento hormonal** (OR: 1.8; $p = 0.006$) y **no alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml** (OR: 2.88; $p < 0.001$) aumentaba el riesgo de presentar recidiva local de forma estadísticamente significativa.

El estudio multivariante que incluía únicamente las variables conocidas antes del tratamiento (edad, PSA al diagnóstico, Gleason y estadio) mostró ser factores pronóstico independientes de recidiva local la **edad y el estadio** ($p = 0.019$ y $p < 0.010$ respectivamente). Al realizar un estudio **multivariante**, que incluía tanto las variables previas como las referentes a nuestra intervención, sólo se asociaron significativamente a un mayor riesgo de presentar recidiva local el **estadio** ($p = 0.005$) y la **dosis de radioterapia** ($p = 0.05$), de acuerdo con otros trabajos (Zelevsky, 1998).

La administración de dosis inferiores a 70 Gy se asoció significativamente a una incidencia mayor de recidivas locales (17% vs 6%, OR: 2.96; $p < 0.001$). Como se ha comentado anteriormente, el análisis del histograma de frecuencias para la dosis de radioterapia administrada reveló un máximo para los valores comprendidos entre 70-72 Gy en el grupo de pacientes libres de recidiva local, mientras que para el grupo de pacientes con recidiva local el máximo se situaba entre los valores 65-67 Gy.

Sólo un 50% de estas recidivas fueron confirmadas con biopsia. **Muy probablemente el porcentaje de recidivas locales sea mayor al considerado**, debido a diferentes motivos:

1. El tacto rectal es una valoración subjetiva y poco precisa, sobre todo después de radioterapia. Algunos autores han determinado hasta un 65% de biopsias positivas con tactos rectales normales (Babaian, 1995).
2. 182/981 (19%) de los pacientes de nuestra serie fueron diagnosticados a partir de una elevación de PSA, estando completamente asintomáticos y con un tacto rectal no patológico (Estadios T1c).
3. La aparición del fallo bioquímico como objeto de valoración de respuesta global y la ausencia de un tratamiento local de segunda línea con intención radical han llevado a un cierto desinterés en la diferenciación entre recidiva local y/o a distancia.
4. En la mayoría de casos, el diagnóstico de enfermedad a distancia hace que el facultativo se despreocupe del estado de la enfermedad local en ausencia de síntomas.

6.4.4 Sobre las indicaciones y utilidad de la biopsia prostática en el control evolutivo

- *Sobre el resultado de las biopsias prostáticas* después de la radioterapia.

En nuestra serie se detectó tumor en 11/36 (30%) biopsias de próstata practicadas de forma electiva (sin sospecha clínica de recidiva local), en coincidencia con los resultados de otras series (Forman, 1996; Zelefsky, 1998, Pollack, 2002). Es importante destacar que en 23/36 casos las biopsias se efectuaron sin conocer las cifras de PSA (década de los 80). En este grupo un 50% de los pacientes con biopsia negativa para tumor progresó localmente y/o a distancia. En cambio, cuando la biopsia se realizó de forma electiva, en ausencia de progresión bioquímica, sólo 2/13 (15%) pacientes presentaron tumor en la biopsia. De los 2 pacientes 1 paciente progresó coincidiendo con una elevación progresiva del PSA.

En 39/57(70%) pacientes en los que se realizó la biopsia por no haber alcanzado un PSA nadir < 1 ng/ml o bien presentar una elevación progresiva de del PSA en el seguimiento, se detectó tumor en la biopsia. Estos resultados coinciden con los autores (Babaian, 1995; Forman, 1996; Zelefsky, 1998), que **otorgan un valor importante al PSA nadir y la evolución del PSA postradioterapia en la valoración de respuesta a la radioterapia y su asociación con el resultado de la biopsia.**

Debido al pequeño número de pacientes en los que se practicó una biopsia electiva, no se ha procedido a estudiar su asociación con otros posibles factores pronóstico como el PSA en el momento del diagnóstico, el estadio o el Gleason. No hemos podido demostrar diferencias en el porcentaje de biopsias positivas en función de la dosis < ó ≥ 70 Gy, aunque probablemente ambos grupos no son equiparables en función del resto de factores pronóstico y, por otra parte, en las historias clínicas no consta la información sobre la forma de realización de la biopsia (dirigida sobre la lesión o múltiple aleatoria) y el número de muestras obtenido.

6.4.5 Sobre el tratamiento de rescate

- **Sobre la realización de tratamiento de los pacientes que presentaron progresión bioquímica y/o clínica:**

En nuestra serie 255/981 (26%) pacientes han realizado algún tratamiento de rescate.

El inicio de hormonoterapia fue inmediato cuando se detectó enfermedad clínica a distancia. En el caso de **recidiva local, el tratamiento más frecuentemente administrado fue la hormonoterapia**, pero, la serie incluye 2 pacientes con recidiva local (confirmada por biopsia de próstata) que fueron tratados con braquiterapia prostática mediante implante permanente con semillas de I-125. En el último control ambos pacientes permanecían libres de enfermedad a 2 años del tratamiento de rescate.

La utilización de la braquiterapia y la crioterapia como tratamientos potencialmente curativos de la recidiva local tras radioterapia externa (Grado, 1999; Ghafar, 2001) ha reforzado la utilidad de la biopsia después de radioterapia como forma de evaluación de respuesta a la radioterapia (Pollack, 2003). Además, como tal como he mencionado anteriormente, disponemos ya de nuevas técnicas de imagen (resonancia magnética con espectroscopia y estudios PET) que sirven como indicadores de respuesta que nos permiten diferenciar entre la persistencia y/o recidiva local aislada de la que va acompañada de diseminación a distancia, en cuyo caso no serían candidatos a los tratamientos locales con intención radical (Crook, 2004; de Jong, 2003).

En el caso del fallo bioquímico el momento de inicio de la hormonoterapia fue variable. En el último control 104 pacientes presentaban fallo bioquímico sin evidencia de enfermedad clínica; 32/104 (31%) pacientes están realizando hormonoterapia de rescate y el resto observación con un seguimiento medio de 4.9 ± 1.9 años.

El ensayo llevado a cabo por el *Medical Research Council* (1997) en el que se comparaba la administración de hormonoterapia precoz versus diferida a la aparición de síntomas en pacientes con cáncer de próstata avanzado, demostró una disminución estadísticamente significativa de metástasis no óseas, compresión medular, obstrucción uretral y muerte por cáncer de próstata si se administraba la hormonoterapia de forma precoz. Un estudio más reciente (Kestin, 2004) ha demostrado que una elevación ≥ 2 ng/ml o ≥ 3 ng/ml por encima del PSA nadir sería un criterio óptimo para considerar un fallo bioquímico clínicamente significativo y que la introducción en este momento de un tratamiento hormonal conseguiría reducir la incidencia de recidiva local, metástasis y la muerte por cáncer de próstata de forma significativa.

6.4.6 Sobre la toxicidad de la radioterapia

6.4.6.1 Toxicidad aguda por radioterapia.

De los pacientes de nuestra serie 66% presentaron una toxicidad aguda grado ≥ 2 de la RTOG, superior a las reportadas en trabajos en los que se compararon las técnicas de radioterapia convencional con las técnicas de RTC-3D (Leibel, 1993; Hanks, 1995; Pollack, 1996; Zelefsky, 1998; Koper, 1999; Dearnaley, 1999), así como los resultados derivados de estudios fase I como el de la RTOG 9406 (Michalsky, 2000; Ryu, 2002) en los que se realizó escalada de dosis.

El **estudio bivariante** de variables asociadas a la aparición de toxicidad aguda determinó como factores pronóstico de toxicidad aguda la utilización de **cobaltoterapia** ($p = 0.046$), la **irradiación pélvica** ($p = 0.010$) y la **dosis** administrada (como variable continua) ($p = 0.03$); la utilización de un **fraccionamiento** de 2 Gy/ sesión se asoció a un aumento de la toxicidad cutánea ($p = 0.004$). Pero debe tenerse en cuenta que los pacientes que realizaron el tratamiento con **cobaltoterapia** (291/981:30%) también recibieron en su mayoría **radioterapia pélvica** electiva la (907/981) y ambos factores están asociados significativamente a la toxicidad aguda en nuestra serie como ha demostrado el **estudio multivariante** ($p = 0.029$ y 0.019 respectivamente).

6.4.6.2 Toxicidad crónica por radioterapia.

En 186/981 (19%) de pacientes se produjo **una toxicidad crónica grado ≥ 2** que coincide con la del estudio sobre toxicidad randomizado de la EORTC 22863 (22%) (Ataman, 2004). En este estudio se comparó radioterapia exclusiva con radioterapia asociada a 3 años de hormonoterapia adyuvante. En ambos grupos, los pacientes realizaron radioterapia pélvica 50 Gy y sobredosis hasta 70 Gy. En cuanto a la toxicidad crónica grado ≥ 3 , la incidencia reportada es ligeramente superior a la obtenida en nuestro estudio (3.7% vs 1.22%) y el número de pacientes que fallecieron por toxicidad del tratamiento fue notablemente menor en nuestra serie (0.1% vs 1.9%).

Si comparamos nuestros resultados de toxicidad crónica con los del estudio de la RTOG 9406 (Michalsky, 2000; Ryu, 2002), apreciamos una toxicidad crónica grado ≥ 2 inferior a la observada en nuestra serie, tanto a nivel digestivo (2.6% vs 10.8%) como génito-urinario (6.2% vs 9.3%), a pesar de realizarse escalada de dosis en ese estudio. Estas diferencias pueden atribuirse a la utilización de técnicas de RTC-3D y la ausencia de tratamiento de las cadenas ganglionares pélvicas. No obstante, la toxicidad grado ≥ 3 es similar (1.5% vs 1.2% de nuestra serie) está dentro de los porcentajes obtenidos con radioterapia convencional (0-3.6%) (Lawton, 1991) y es muy inferior a la referida en otros estudios de la década de los 80 en los que se obtuvo una toxicidad grado ≥ 3 en el 6.9 % de los pacientes que se trataron con dosis superiores a 70 Gy (Hanks, 1988).

El **estudio bivariante** de las variables asociadas a toxicidad crónica por radioterapia ha mostrado como factores asociados a una mayor toxicidad crónica el **antecedente de RTU** previa ($p < 0.001$), los **estadios localmente avanzados** ($p = 0.048$), la utilización de **cobaltoterapia** ($p = 0.033$) y haber presentado **toxicidad aguda** ($p < 0.001$).

En el **estudio multivariante**, las variables que han presentado significación estadística han sido haber presentado **toxicidad aguda** ($p < 0.001$), el antecedente de la realización de una **RTU** ($p=0.009$) y la **irradiación pélvica electiva** ($p=0.041$). Si tenemos en cuenta que la utilización de cobaltoterapia se asoció a un aumento del riesgo de presentar toxicidad aguda, la inclusión en el estudio multivariante del antecedente de toxicidad aguda (que comportaría cualquier factor que aumentara la toxicidad aguda), explicaría la pérdida de significación estadística de la cobaltoterapia. No he estudiado la asociación entre el tamaño de los campos de tratamiento y la toxicidad, pero podría ser que hubiera una tendencia a diseñar campos de tratamiento mayores en los pacientes tratados con cobaltoterapia para compensar su mayor penumbra.

La edad, el fraccionamiento utilizado, la dosis administrada y la asociación de hormonoterapia a la radioterapia no han presentado una asociación a la toxicidad crónica estadísticamente significativa. Respecto a la edad, parece que más que la edad es la patología asociada, sobre todo la diabetes mellitus, lo que explicaría una mayor toxicidad a la radioterapia (Zelevsky, 1999; Herold, 1999; Skwarchuk, 2000). En cuanto a la dosis, como hemos comentado anteriormente, la toxicidad vendría de terminada por el volumen de tejido sano que se irradia a dosis altas o moderadas. Sobre

el fraccionamiento, como ya he comentado previamente en la discusión, es posible que una diferencia de 0.2 Gy respecto al fraccionamiento estándar no tenga trascendencia para los campos y dosis empleados

6.4.6.3 Relación entre la toxicidad aguda y la crónica

Un 81% de los pacientes que presentaron toxicidad crónica \geq grado 2, había presentado previamente toxicidad aguda \geq grado 2 ($p < 0.001$). Múltiples estudios en la literatura han demostrado un mayor riesgo de toxicidad crónica en aquellos pacientes que presentaron toxicidad aguda (Sandhu, 2000; Zelefsky, 1999; Schultheiss, 1997).

6.4.6.4 Dependencia de la toxicidad con la radioterapia pélvica más sobredosis en próstata

Como ya he comentado anteriormente (pág. 56), algunos autores han demostrado un incremento de la toxicidad gastrointestinal y génitourinaria si se realiza radioterapia pélvica electiva (Rosen, 1985, Pérez 1994) mientras que en otros estudios no se dieron diferencias significativas, incluidos los ensayos de la RTOG 7706 (Asbell, 1988) y RTOG 9413 (Roach, 2003). Se ha propuesto una incidencia de toxicidad similar si la sobredosis se realiza con técnicas de RTC-3D. (Seaward, 1998).

El debate entre radioterapia pélvica y sobredosis sobre próstata versus radioterapia en próstata exclusivamente se ha mantenido durante años. Los resultados del ensayo de la RTOG 9413 (Roach, 2003) han mostrado que la realización de radioterapia pélvica electiva y la administración de hormonoterapia aumentaron la supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes con riesgo de afectación ganglionar $> 15\%$; apoyarían por tanto la irradiación pélvica electiva en este grupo de pacientes. En este estudio, si bien el grupo de pacientes con irradiación pélvica mostró una tendencia a presentar mayor toxicidad grado 3, esta diferencia no alcanzó significación estadística. Se ha de recordar que no se emplearon técnicas de RTC-3D y la dosis total en próstata fue de 70.2 Gy.

Los resultados histológicos de series quirúrgicas en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo en los que se investigó el valor de la linfadenectomía pélvica concluyeron que podría omitirse su realización (Heidenreich, 2002). Ello justificaría la irradiación exclusiva de la próstata en este grupo de pacientes (tumores T1-T2a, Gleason ≤ 6 y PSA ≤ 10 ng/ml).

En nuestra serie sólo 74/981 pacientes realizaron radioterapia exclusivamente en próstata.

6.4.6.5 Dependencia de la toxicidad de la radioterapia con el antecedente de RTU

La realización de **una RTU prostática se asoció a un aumento de la toxicidad miccional crónica, pero independientemente de la existencia de este antecedente, la incidencia de estenosis uretral e incontinencia continúa siendo baja (< 1%)** y coincide con la obtenida en otras series (0-3%) en las que se realizó radioterapia convencional (Schultheiss, 1997).

Algunos estudios en los que se ha utilizado RTC-3D no han podido demostrar que el antecedente de RTU aumente el riesgo de presentar toxicidad crónica genitourinaria ≥ 2 de forma significativa, pero sí que han podido determinar el antecedente de RTU como factor pronóstico independiente de la aparición de estenosis uretral (toxicidad grado 3) (Zelevsky, 1999).

Es posible que los resultados que hemos obtenido en cuanto a toxicidad crónica genitourinaria grado ≥ 3 estén incrementados por la importante asociación entre RTU de próstata previa y la incidencia de estenosis uretral e incontinencia (pág. 168). Por otra parte, los resultados hacen referencia a la incontinencia franca y posiblemente no queden reflejados los casos de incontinencia de estrés o el goteo ocasional, ambos por otra parte ampliamente asociados a la persistencia de síndrome prostático secundario a hipertrofia benigna (Girman, 1994; Crook 1996).

6.4.6.6 Otras relaciones de dependencia de la toxicidad crónica

Sobre la asociación entre hormonoterapia y toxicidad, no se ha observado que la administración de hormonoterapia aumente el riesgo de toxicidad digestiva y/o genitourinaria (resultados en concordancia con otros autores (Zelevsky, 1999; Skwarchuk, 2000; Zapatero, 2004), pero sí que se ha asociado con un aumento del riesgo de disfunción eréctil como ocurre en los resultados de la mayoría de grupos (Mantz, 1999; Chen, 2001; Lamb, 2003) atribuido al hipogonadismo secundario a la hormonoterapia.

Sobre el riesgo de disfunción eréctil, no se ha podido determinar una asociación estadísticamente significativa con la edad y la dosis en próstata. Como acabo de comentar, **el único factor pronóstico de disfunción eréctil fue la realización de hormonoterapia que aumentó en más de 3 veces el riesgo de aparición (69% vs 38%, OR: 3.65; $p < 0.001$).** Recientemente han surgido estudios mostrando una asociación estadísticamente significativa entre la dosis a nivel del bulbo peneano y la incidencia de disfunción eréctil (Wernicke, 2003). Se ha sugerido que las técnicas de IMRT permitirían controlar la dosis en esta zona, lo que daría lugar a la radioterapia con preservación de bandeletas neurovasculares; la radioterapia vendría a equipararse así a las técnicas quirúrgicas (Buyyounouski, 2004).

6.5. DEL CONTROL CLÍNICO EVOLUTIVO DE LOS PACIENTES Y LOS CRITERIOS DE ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LOS POSIBLES FACTORES PRONÓSTICO EN EL GRUPO TRATADO CON INTENCIÓN CURATIVA

6.5.1 Sobre la muerte por el cáncer de próstata conocido y las otras causas de muerte

En el último control, 174/981 (18%) pacientes habían fallecido. **En un 50% de los casos la causa de muerte fue el cáncer de próstata** (sólo 1 paciente murió por toxicidad). **De los pacientes que murieron por otras causas, 42/87 (48%) se debió a otra neoplasia.** Se ha de destacar que **la mortalidad por cáncer de próstata se relaciona en primer lugar con el estadio del tumor.** En los estadios T3-T4 59/294 (20%) murieron por cáncer de próstata comparado con 25/674 (3.8%) de los pacientes con estadios T1-T2. Algunos autores han determinado un riesgo relativo de morir por cáncer de próstata de 6 para los pacientes del grupo de riesgo alto (D'Amico, 2003).

En la población general y según el análisis de mortalidad anual en España del año 2000, las enfermedades cardiovasculares fueron la primera causa de fallecimientos (34.9%) seguida por las neoplasias (26.5%) (Anuario estadístico de España 2002-2003. INE). Por el contrario, en nuestra serie, las causas de muerte más frecuente (excluyendo a los pacientes que murieron por cáncer de próstata), fueron otra neoplasia, en segundo lugar las cardiopatías; este dato puede hacer pensar en una mayor predisposición de los pacientes con cáncer de próstata a presentar neoplasias o la existencia de algún factor etiológico o de riesgo común a otras neoplasias y que actualmente desconocemos.

En cualquier caso, ante la tendencia de algunos especialistas a mantener la abstención terapéutica debería hacerse hincapié en la existencia de un grupo de cánceres de próstata de alto riesgo de mortalidad que debería ser identificado y tratado lo antes posible.

6.5.2 Sobre la incidencia de metástasis a distancia

Un 11% (103/981) de los pacientes presentaron diseminación en el seguimiento. Este resultado es similar al de otras series (Pérez, 2001; Pollack, 2003; Hanlon, 2002; Kestin, 2002).

El **estudio bivariante** de variables asociadas a metástasis demostró que a menor **edad** (OR:1.09; $p < 0.001$), mayor valor de **PSA** (OR:1.01; $p < 0.001$), **Gleason** superior (OR:1.25; $p = 0.003$), **estadios T3-T4** (OR: 5.5; $p < 0.001$), menor **dosis** (OR:1.23; $p < 0.001$) y no conseguir un **PSA nadir < 1 ng/ml** (OR: 5.32, $p < 0.001$) aumentaba el riesgo de metástasis de forma estadísticamente significativa. No se obtuvo una asociación significativa con la realización de hormonoterapia.

El **estudio multivariante** que incluía únicamente las variables conocidas antes del tratamiento (edad, PSA al diagnóstico, Gleason y estadio) mostró ser factores pronóstico independientes de metástasis la edad y el estadio ($p = 0.011$ y $p < 0.001$ respectivamente). En el estudio multivariante global, que incluía todas las variables citadas anteriormente más las referidas a nuestra propia actuación terapéutica en las que se realizó el estudio bivariante, se observó que la **edad** ($p = 0.046$), el **Gleason** ($p = 0.006$), el **estadio** ($p < 0.001$), el **PSA nadir** ($p < 0.001$) y la **dosis** de radioterapia ($p = 0.009$) eran factores pronóstico independientes de metástasis.

Al incluir dentro del estudio de variables pronóstico la recidiva local y el fallo bioquímico, las variables que continuaron presentando valor pronóstico fueron la edad ($p = 0.043$), el estadio ($p < 0.001$), el PSA nadir ($p < 0.001$) y el hecho de **presentar fallo bioquímico** ($p < 0.001$). El riesgo de presentar metástasis fue 10 veces mayor en el grupo de pacientes que presentaron fallo bioquímico (18% vs 2%; OR: 9.84; $p < 0.001$).

6.5.3 Sobre la diseminación precoz y los tumores estadio T3-T4.

Si se incluía en el estudio multivariante de factores asociados a la aparición de metástasis la presencia de fallo bioquímico, de todas las variables previas al tratamiento sólo la edad y el estadio mantenían una asociación significativa y **sólo el estadio era factor pronóstico de diseminación precoz** (dos años siguientes a la radioterapia).

De los estudios realizados se ha podido concluir que *presentar un estadio T3-T4 es el factor que se asocia de forma más significativa con la diseminación precoz* y especialmente constituyen un grupo del alto riesgo aquellos pacientes con estadios T3-T4 y PSA > 20 ng/ml (un 67% progresaron vs un 39% si el PSA ≤ 20 ng/ml; $p < 0.001$), sin que se pueda evidenciar diferencias en el grado de Gleason entre los pacientes que progresaron de los que no progresaron para estos estadios .

Para los pacientes con tumores estadios T3-T4 resultó claramente beneficioso un tratamiento con dosis ≥ 70 Gy pues, un 85% de los pacientes que recibieron dosis < 70 Gy progresaron bioquímica o clínicamente frente al 50% de los pacientes que recibieron dosis ≥ 70 Gy ($p < 0.001$; OR: 6.81).

El **estudio multivariante** de variables asociadas a **fallo bioquímico** mostró que el **PSA** ($p = 0.021$) y la **dosis** ($p = 0.019$) fueron las dos variables que presentaron una asociación estadísticamente significativa. Si bien el estudio bivariante mostró una disminución de progresión bioquímica significativa en los pacientes que habían realizado hormonoterapia (59% vs 89%, OR: 6.35; $p < 0.001$), en el estudio multivariante no alcanzó significación estadística.

Si en vez del fallo bioquímico aislado se analizaba **la progresión de la enfermedad** (bioquímica y/o clínica), los dos factores que se asociaron de forma significativa a un mayor riesgo de progresión fueron el **PSA** (OR:1.02; $p = 0.01$) y no alcanzar un **PSA nadir por debajo de 1 ng/ml** (OR:5.52 $p = 0.004$). Otros autores también han

determinado el PSA, PSA nadir y la dosis como factores pronóstico de progresión para los estadios T3 (Hanlon, 2002).

Me llamaba la atención que el Gleason no presentara significación estadística al estudiar su asociación con la progresión de la enfermedad y por ello repetí el mismo estudio para los estadios T1-T2; en él obtuve significación estadística para las mismas variables y también para el grado de Gleason ($p = 0.03$). Este dato estaría en concordancia con los resultados de series quirúrgicas en las que el factor de Gleason se comportó como el único factor pronóstico de recidiva (bioquímica y/o clínica) después de prostatectomía radical para los pacientes con tumores organoconfinados (Bianco, 2003).

El análisis de posibles variables asociadas a la **supervivencia causa específica** en este grupo de pacientes mostró significación estadística en el **estudio bivariante** para la **edad** (OR:1.05; $p = 0.005$; **menor dosis** (OR:1.18; $p = 0.003$), la realización de **hormonoterapia** (OR: 2.58; $p = 0.001$) y el **PSA nadir < 1 ng/ml** (OR:4.54; $p < 0.001$). Se pudo apreciar una tendencia a la significación para el Gleason ($p = 0.08$).

El **estudio multivariante** sólo demostró como factor pronóstico independiente ($p < 0.001$) alcanzar un **PSA nadir < 1 ng/ml**.

6.5.4 Sobre las segundas neoplasias

En nuestra serie, 116/981 pacientes (12%) presentaron otra neoplasia ya sea precediendo o siguiendo al diagnóstico del cáncer de próstata. **Los tumores más frecuentemente diagnosticados fueron los tumores de vejiga** (40/116: 34%), colorrectales (19/116:16%) y tumores de pulmón (16/116:14%) como consta en la literatura (Brenner, 2000). La mayoría de los tumores de vejiga fueron tumores de células transicionales superficiales, que en muchos casos se diagnosticaron al realizar una cistoscopia para el estudio de un síndrome miccional irritativo y/o hematuria, atribuido casi siempre a secuelas postirradiación, como otros autores ya han señalado (Brenner, 2000).

En cuanto a la posible carcinogénesis, sólo un paciente de toda la serie presentó un sarcoma diagnosticado después del tratamiento del cáncer de próstata y alejado del campo de irradiación. **En nuestra serie, por lo tanto, no se ha podido demostrar un aumento de tumores radioinducidos dentro del campo o en su proximidad**, a diferencia de otros autores (Pickless, 2002).

6.5.5 Sobre las curvas de supervivencia no estratificada: global, causa específica, libre de fallo bioquímico, libre de enfermedad clínica y libre de progresión

* **Supervivencia global.** Los resultados fueron del 84% a los 5 años, 51% a los 10 años y 38% a los 15 años, similares a los derivados de otros estudios retrospectivos (Hanks, 1991; Pérez, 1993; Bagshaw, 1993; Williams, 2004). **La única variable asociada a una menor supervivencia global que presentó significación estadística fue no alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml (OR: 2.5; p = 0.005).** Esta variable también resultó ser un factor pronóstico independiente de la muerte por cáncer de próstata como se comentará seguidamente. No pudo demostrarse una asociación estadísticamente significativa entre el fallo bioquímico y la supervivencia global, como ya se ha indicado anteriormente en el apartado sobre el fallo bioquímico.

* **Supervivencia causa específica.** Se ha obtenido una supervivencia del 93% a los 5 años, 68% a los 10 años y 57% a los 15 años, similares a las obtenidas en otras series publicadas en la década de los 90. **Estos resultados mejoraron de forma estadísticamente significativa en el grupo de pacientes tratados con dosis ≥ 70 Gy (p < 0.001) y en el grupo de pacientes que alcanzaron un PSA nadir < 1 ng/ml (p < 0.001), independientemente de haber realizado o no hormonoterapia asociada.**

El estadio se ha confirmado como un potente factor pronóstico de la muerte por cáncer de próstata; fue el único factor con significación estadística al realizar el estudio multivariante con las posibles variables asociadas a la SVCE antes de realizar algún tratamiento (edad, Gleason, PSA y estadio) y mantuvo una alta significación estadística conjuntamente con la **dosis y el PSA nadir** en el **estudio multivariante global.**

No se han podido identificar ni el PSA inicial ni el Gleason como factores pronóstico de SVCE ni en el estudio bivariante ni en el estudio multivariante. Sin embargo, ambas variables se confirmaron como factores pronóstico independientes de progresión de la enfermedad. En cambio, en algunos estudios como el llevado a cabo por la Universidad de California (Roach, 1999, 2000), en el que se analizaron los factores pronóstico de SVCE en 1557 pacientes, se obtuvo que el Gleason, la afectación ganglionar y el estadio constituían los factores pronóstico más potentes. Se ha de tener en cuenta que en este estudio se procedió a la revisión patológica centralizada, evitando el sesgo derivado de la falta de concordancia entre diferentes patólogos (Winter, 1997).

Otros autores también han indicado una asociación del Gleason a la SVCE significativo estadísticamente (Kestin, 2002), mientras que en otras publicaciones el estadio (T3) fue el único factor pretratamiento que presentó significación estadística (Pollack, 2003). En otras ocasiones se ha podido establecer una asociación estadísticamente significativa entre el grupo de riesgo y la SVCE (definido a partir del estadio, Gleason y PSA inicial); asociación que ha constituido el factor pronóstico con mayor significación estadística (D'Amico, 2003).

El PSA nadir surge como un factor pronóstico independiente de la muerte por cáncer de próstata con una gran significación estadística, como también han

demostrado otros trabajos (Pollack, 2003; Hanlon, 2002). En estos mismos estudios se ha podido establecer una asociación estadísticamente significativa entre fallo bioquímico y la supervivencia causa específica y por lo tanto, probablemente serían los factores pronóstico de fallo bioquímico los que deberían considerarse como factores asociados a la muerte por cáncer de próstata.

Teniendo en cuenta que 170/981 pacientes fueron tratados en la época previa a la existencia de PSA como marcador tumoral, que en 308 pacientes no pudieron ser incluidos en el cálculo de fallo bioquímico, que 40 pacientes presentaron progresión clínica sin haberse identificado previamente la existencia de fallo bioquímico (véase los comentarios sobre el fallo bioquímico previos) se creyó oportuno analizar las supervivencias según los tres conceptos que siguen:

* **Supervivencia libre de enfermedad clínica (SVLEC)**, es decir, sin evidencia de tumor detectado por clínica, tacto rectal o pruebas complementarias, sin tener en cuenta el fallo bioquímico. En el análisis se incluirían todos los pacientes y nos permitiría comparar nuestros resultados con los derivados de series de radioterapia convencional, incluso en el grupo previo al PSA.

***Supervivencia libre de fallo bioquímico (SVLFB)**, de acuerdo con la definición propuesta por la ASTRO y como se ha explicado previamente (pág. 136: 3 elevaciones de PSA consecutivas a partir del PSA nadir, una elevación suficientemente grande como para considerarla un fallo bioquímico en ausencia de enfermedad clínica o el inicio de hormonoterapia de “rescate”, antes de cumplirse las dos premisas anteriores). En el análisis se incluyeron 673 pacientes en los que se pudo calcular el fallo bioquímico. Ello sirve para adaptar y comparar nuestros resultados con las series actuales, a pesar de tratarse de una serie más cercana a las de radioterapia convencional.

***Supervivencia libre de progresión (SVLP)**, es decir, sin evidencia bioquímica ni clínica de enfermedad. Se incluyeron los 767 pacientes en los que se pudo valorar el fallo bioquímico y se intentó detectar aquellos casos en los que no se pudo definir un fallo bioquímico estrictamente y pasaron a presentar directamente enfermedad clínica.

* **Supervivencia libre de enfermedad clínica**, los resultados obtenidos son equiparables a los publicados (Pérez, 1993). También coinciden con estudios de carácter retrospectivo más recientes en las que se han utilizado dosis de tratamiento similares a las presentadas en este trabajo, determinando una incidencia de enfermedad clínica a los 5 años del 20% (en nuestra serie: 23%) y del 42% a los 10 años (en nuestra serie 41%) (Kestin, 2002). Al parecer, la valoración de la enfermedad clínica no presenta tanta dispersión de datos y se pueden comparar fácilmente los resultados publicados, muy distinto de la valoración de la enfermedad bioquímica que ha dado lugar a diferentes definiciones que han sido cuestionadas y evaluadas en múltiples trabajos (Vicini, 1999; Connell, 1999; Thames, 2003; Coen, 2003).

* **Sobre la supervivencia libre de fallo bioquímico**, como he apuntado en la introducción (pág. 38), cuando se empezaron a evaluar los resultados del tratamiento en función del PSA se pudo apreciar una notable diferencia negativa respecto a los resultados obtenidos en función de la enfermedad clínica. Algunos autores

determinaron una diferencia del 10-16% (Kuban, 1995). En nuestra serie, esta diferencia alcanzó un 19%; la supervivencia libre de enfermedad clínica a los 5 años fue del 77%, mientras que, la supervivencia libre de progresión (bioquímica y/o clínica) a los 5 años fue del 58%.

Los resultados de supervivencia libre de fallo bioquímico pueden estar sesgados por los siguientes motivos:

1. El tiempo medio de seguimiento inferior a 5 años podría explicar la baja incidencia de fallo bioquímico a partir de los 5 años de seguimiento. Aunque en algunos trabajos obtuvieron un 5% de fallos bioquímicos entre el 5º y el 8º año después de la radioterapia en los estadios T1-T2 (Shipley, 1999) y las curvas de supervivencia libre de fallo bioquímico obtenidas por algunos grupos muestran un estado de *plateau* a partir de los 5 años (Zelefsky, 2001; Hanks, 2002; Pollack, 2003; Williams, 2004).
2. El intervalo entre las diferentes determinaciones del PSA es muy variable y claramente viene determinado por varios factores:
 - a. La carga asistencial de cada uno de los Centros a los que pertenecen los diferentes especialistas que participaron en el seguimiento pudo originar heterogeneidad en los intervalos entre las diferentes determinaciones de PSA.
 - b. La ausencia de sintomatología derivada del tumor a pesar de la progresión inicial del PSA, hizo que en algunas ocasiones, el propio paciente retrasara los controles.

Se ha podido demostrar que la definición de fallo bioquímico propuesta por la ASTRO (y utilizada en este trabajo) subestima el número de fallos bioquímicos si existen pocas determinaciones de PSA (Thames, 2003).

3. En algunos casos un aumento brusco de PSA entre dos determinaciones sucesivas coincide con la aparición de progresión clínica de la enfermedad y se valoró el paciente como recidiva local y/o a distancia sin valorarse como fallo bioquímico (40 pacientes). Por ello se introdujo la supervivencia libre de progresión.

* **Supervivencia libre de progresión**, sería la forma más correcta de evaluar la utilidad de nuestra intervención terapéutica con radioterapia para curar el cáncer de próstata, como se puede apreciar comparando las diferentes curvas de supervivencia (véase resultados pág. 191-203) y en las siguientes tablas.

Estos porcentajes de supervivencia muestran unas diferencias tan importantes que demuestran la necesidad de definir claramente los conceptos y métodos.

Tabla 121. Resultados de supervivencias globales a 5 años en función de la definición: Supervivencia libre de fallo bioquímico (SVLFB), enfermedad clínica (SVLEC) y progresión (SVLP)

	SVLFB (a 5 años)	SVLEC (a 5 años)	SVLP (a 5 años)
TOTAL	72.6%	77%	58%

6.5.6 Sobre las curvas de supervivencia según análisis univariado de factores pronóstico: TNM, Gleason, PSA y grupo de riesgo clínico.

A partir de los estudios bivariantes y multivariantes he podido determinar que en nuestro grupo el **estadio, PSA y Gleason son factores pronósticos independientes de la progresión bioquímica y clínica del cáncer de próstata tratado con radioterapia**, y así queda reflejado en las siguientes tablas.

- **Sobre las curvas de supervivencia en función del estadio (TNM)**

En la siguiente tabla pueden apreciarse la baja supervivencia a los 5 años en los estadios T3, presentando una diferencia altamente significativa al compararlos con los resultados de los estadios intraprostáticos.

Tabla 122. Resultados de supervivencias a 5 años por estadios en función de la definición: Supervivencia libre de fallo bioquímico (SVLFB), enfermedad clínica (SVLEC) y progresión (SVLP)

Estadio TNM	SVLFB (a 5 años)	SVLEC (a 5 años)	SVLP (a 5 años)
T1b	66%	86%	55%
T1c	85%	94%	79%
T2a	78%	89%	74%
T2b	68%	81%	60%
T3a	63%	63%	35%
T3b	63%	52%	34%
Log Rank (p)	0.0003	< 0.0001	< 0.0001

La diferencia en los porcentajes de supervivencia se acrecienta a medida que el estadio es mayor. Ello puede entenderse si se tiene en cuenta que el grupo de pacientes con tumores estadio T3 son los que presentan mayor mortalidad por cáncer de próstata y que existe un grupo de pacientes que han presentado progresión clínica y no fueron computados como fallo bioquímico.

- **Sobre las curvas de supervivencia en función del Gleason**

La diferencia en los resultados aparece a expensas de los tumores bien diferenciados versus los tumores moderadamente diferenciados o indiferenciados. Probablemente el grupo Gleason 7 debería valorarse como un grupo aparte o bien considerar el grupo Gleason 3+4 separadamente del Gleason 4+3; este último estaría más cercano a los tumores mal diferenciados (Gleason 8-10) como se ha determinado en algunos estudios de series quirúrgicas (Sakr, 2000; Chan, 2000; Partin, 2001).

Para pacientes tratados con RTC-3D se ha podido determinar un mejor control bioquímico en los pacientes con tumores Gleason 3+4 que en aquellos con tumores Gleason 4+3, sin que se haya podido alcanzar significación estadística (Anderson, 2000). No se han podido demostrar diferencias según los resultados derivados del análisis de un grupo de 114 pacientes Gleason 7 tratados con braquiterapia ± radioterapia externa (Merrick, 2002).

Tabla 123. Resultados de supervivencias a 5 años según Gleason en función de la definición: Supervivencia libre de fallo bioquímico (SVLFB), enfermedad clínica (SVLEC) y progresión (SVLP)

Gleason	SVLFB (a 5 años)	SVLEC (a 5 años)	SVLP (a 5 años)
< 5	87%	87%	72%
5-7	76%	77%	58%
> 7	71%	72%	52%
Log Rank (p)	0.0016	0.0056	0.0051

Volvemos a observar que a medida que el Gleason se incrementa también lo hace la diferencia entre los porcentajes de supervivencia según los 3 disitintos criterios explicados lo cual podría explicarse por la misma razón que en el caso del estadio si tenemos en cuenta que un 26% de los tumores T3 presentan un Gleason > 7 a diferencia de los tumores T1-T2 que sólo un 14% presentaron un Gleason > 7 (siendo esta diferencia estadísticamente significativa) y que el Gleason se confirmó como un factor pronóstico importante de diseminación.

- **Sobre las curvas de supervivencia en función del PSA inicial**

La diferencia en los resultados de supervivencia es notablemente significativa para aquellos casos en los que el PSA supera los 20 ng/ml, como se ha demostrado ampliamente en la literatura médica (Hanks, 2002, Pollack, 2002, Zelefsky, 2001).

Tabla 124. Resultados de supervivencias a 5 años según valor de PSA en función de la definición: Supervivencia libre de fallo bioquímico (SVLFB), enfermedad clínica (SVLEC) y progresión (SVLP)

PSA inicial	SVLFB (a 5 años)	SVLEC (a 5 años)	SVLP (a 5 años)
< 10	81%	86%	76%
10-20	75%	86%	69%
> 20	57%	70%	43%
Log Rank (p)	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Como en los casos anteriores se ha de tener en cuenta que un 66% de los estadios T3 se acompaña de un PSA > 10 ng/ ml.

- **Sobre las curvas de supervivencia en función del grupo de riesgo**

Los resultados demuestran una diferencia estadísticamente significativa en función del grupo de riesgo (definido en función del Gleason, estadio y PSA; pág. 30). Nuestros resultados para el grupo de alto riesgo son mejores a los referidos en publicaciones actuales en los que se han utilizado técnicas de RTC-3D y escalada de dosis (en nuestro grupo la dosis media administrada en el grupo de alto riesgo fue de 70.6 Gy). Por ejemplo, el grupo del MSKCC (Zelevsky, 1998), obtuvo una supervivencia actuarial libre de fallo bioquímico a los 5 años del 20% para el grupo de alto riesgo tratado con dosis < 70.2 Gy versus 55% para el grupo tratado con dosis > 75.6 Gy (p = 0.003). En el grupo de riesgo intermedio, estos resultados fueron del 55% y 78% para los grupos tratados con menor y mayor dosis respectivamente. Esta diferencia en los resultados podría deberse a:

- 1) De acuerdo con nuestros resultados, los estadios T3-T4 presentaron un alto riesgo de progresión; son el factor pronóstico que se asoció de forma más significativa a la diseminación precoz y a la muerte por cáncer de próstata. Por este motivo probablemente los estadios T3-T4 deberían considerarse por sí solos un grupo de alto riesgo independientemente del valor de PSA y Gleason, como han considerado otros grupos al definir los diferentes grupos de riesgo (Lee, 2002; D'Amico, 1998; Chism, 2004) y no como grupo de riesgo intermedio en los casos de PSA < 10 ng/ml y Gleason ≤ 6.

- 2) El 85% de los pacientes con tumores de alto riesgo realizaron tratamiento hormonal asociado a la radioterapia durante un tiempo medio de 10.5 meses, pudiendo mejorar los resultados o bien retrasar la aparición del fallo bioquímico.

Nuestros resultados de supervivencia libre de enfermedad están por debajo de los obtenidos con escalada de dosis mediante técnicas de IMRT (Zelevsky, 2002), que ha obtenido con dosis de 81-86.4 Gy una supervivencia libre de fallo bioquímico a los 3 años del 92% para el grupo de bajo riesgo, 86% para el grupo de riesgo intermedio y 81% para el grupo de riesgo alto. Hay que valorar con prudencia, no obstante, los resultados a 3 años en cáncer de próstata debido a la larga historia natural de la enfermedad y las recidivas tardías ya comentadas previamente.

Tabla 125. Resultados de supervivencias a 5 años según grupo de riesgo en función de la definición: Supervivencia libre de fallo bioquímico (SVLFB), enfermedad clínica (SVLEC) y progresión (SVLP)

Grupo de riesgo	SVLFB (a 5 años)	SVLEC (a 5 años)	SVLP (a 5 años)
Riego bajo	85%	98%	84%
Riesgo intermedio	73%	78%	65%
Riesgo alto	63%	74%	51%
Log Rank (p)	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

6.6 SOBRE LOS PACIENTES TRATADOS CON INDICACIÓN POSTOPERATORIA

La serie incluye 34 pacientes. El tamaño del grupo no nos ha permitido realizar análisis estadísticos separadamente del resto de la serie, pero parece interesante apuntar los siguientes datos:

1. Sólo 2 pacientes realizaron radioterapia adyuvante por tratarse de un tumor localmente avanzado con invasión de vesículas seminales y márgenes positivos.

2. En un 50% de los casos el grado de Gleason de la pieza de prostatectomía fue superior al de la biopsia.
3. En un 73% (16/22) de los pacientes de los que tuvimos información del estadio clínico y patológico, este último fue superior al estadio clínico, pasando de un estadio intraprostático a un estadio con afectación extraprostática, lo que podría explicar la progresión local de la enfermedad.
4. Este grupo presentó mayor toxicidad miccional crónica \geq grado 2 que la obtenida para toda la serie globalmente (12% versus 9.3%), hecho que está en concordancia con lo observado en asociación entre cirugía previa a la radioterapia y toxicidad que ya he mencionado anteriormente.
5. 94% de los pacientes respondieron a la radioterapia. El porcentaje de respuestas fue superior al publicado por otros autores (67%; Stephenson, 2004), pero el tamaño de la muestra estudiada es notablemente inferior en el presente estudio (34 vs 501 pacientes).
6. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para los 34 pacientes que realizaron radioterapia después de prostatectomía fue del 57%, cifra también superior a la comunicada por el grupo del MSKCC (46% a los 4 años) (Katz, 2003) y la derivada del análisis de 501 pacientes tratados por 5 centros americanos de referencia en cáncer prostático (45% Stephenson, 2004).

El pequeño porcentaje que representan los pacientes en los que se realizó radioterapia después de prostatectomía (34/981; 3%) refleja la necesidad de definir sus indicaciones, tanto en su forma adyuvante como en el momento de la recidiva bioquímica y/o clínica.

La radioterapia después de prostatectomía ofrecería la posibilidad de curación a un importante número de pacientes, incluso en algunos con un tiempo de duplicación de PSA rápido y tumores indiferenciados en los que hubiera podido quedar enfermedad local clínica o subclínica (Catton, 2001; Katz, 2003; Stephenson, 2004).

Los resultados de estudios randomizados actualmente en curso contribuirán a determinar el beneficio de este tratamiento.

7 CONCLUSIONES

1. *De las interrelaciones entre variables en el momento del diagnóstico*

El *estadio, PSA, Gleason y la edad* son factores pronóstico de fallo bioquímico y progresión de la enfermedad, especialmente el estadio que se ha determinado como el factor pronóstico de diseminación precoz y muerte por cáncer de próstata más importante. Los tumores T3-T4 deben considerarse de alto riesgo independientemente del Gleason y el PSA.

2. *De las intervenciones terapéuticas realizadas*

La administración de **dosis de radioterapia ≥ 70 Gy** determina que un mayor número de pacientes alcance un PSA nadir < 1 ng/ml lo cual se asocia a un menor riesgo de fallo bioquímico, recidiva local, diseminación a distancia, progresión de la enfermedad y, en definitiva, de muerte por cáncer de próstata.

El tratamiento combinado con **hormonoterapia** ofrece mejores resultados en los pacientes con tumores localmente avanzados, aunque no se ha podido definir claramente el beneficio global de su asociación a la radioterapia.

3. *Del uso del PSA como criterio de respuesta y evolución*

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio del **PSA nadir** del grupo de pacientes que en el curso evolutivo después de radioterapia presentan progresión bioquímica y/o clínica y el del grupo libre de progresión

Un **PSA nadir ≥ 1 ng/ml** se asocia con mayor riesgo de progresión y muerte por cáncer de próstata.

Los pacientes que alcanzan un PSA nadir más rápidamente durante el primer año después de radioterapia exclusiva, presentan mayor riesgo de progresión que los pacientes en los que el PSA descendió lentamente.

El riesgo de **fallo bioquímico** aumenta a mayor edad, estadios localmente avanzados, mayor Gleason, mayor PSA, menor dosis administrada, y no alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml.

La definición de fallo bioquímico propuesta por ASTRO (tres elevaciones consecutivas de PSA a partir del PSA nadir) cumple la condición de ser una “forma precoz” de valorar los resultados y parece aplicable en pacientes que han realizado tratamiento

hormonal. Los pacientes con fallo bioquímico presentan mayor riesgo de **progresión clínica**, recidiva local, diseminación a distancia y muerte por cáncer de próstata.

4. De la toxicidad por radioterapia

La utilización de cobaltoterapia y la irradiación pélvica se asocian significativamente con un aumento de la **toxicidad aguda**.

Los factores pronóstico independientes de **toxicidad crónica** son: la toxicidad aguda, la realización de una RTU y la irradiación pélvica electiva.

5. Del riesgo de diseminación

El estadio, Gleason, la edad, el PSA nadir < 1 ng/ml, la dosis, presentar fallo bioquímico y la recidiva local se asocian con un mayor riesgo de **metástasis**.

6. De las segundas neoplasias y causas de muerte

El cáncer de próstata fue la causa de muerte en el 50% de los casos. En el resto, la causa más frecuente de muerte fue otra neoplasia (48%).

No se ha podido demostrar un aumento de **tumores radioinducidos** dentro del campo de tratamiento o en su proximidad.

7. De la radioterapia como tratamiento curativo del cáncer de próstata

La radioterapia externa es un tratamiento curativo del cáncer de próstata localizado (supervivencia libre de enfermedad bioquímica y/o clínica del 58% a los 5 años y 30% a los 10 años) con una toxicidad aceptable.

El conocimiento de los factores pronóstico y su utilización en la valoración individualizada de cada paciente, la implantación y desarrollo de las técnicas de RTC-3D, la escalada de dosis y la asociación racional de los tratamientos sistémicos permitirán mejorar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margins and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150:1845.

Adolfsson J, Steineck G, Hedlund P. Deferred treatment of clinically localized low-grade prostate cancer. Actual 10-year and projected 15-year follow-up of the Karolinska series. *Urology* 1997;50:722-726.

Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate specific antigens. *Cancer* 1993;71:2782-2790.

Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995;274:626-631.

Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001, 32:74-80.

Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologists. *Hum Pathol* 2001, 32:81-88.

Amruster DA. Prostate-specific antigen: Biochemistry, analytical methods and clinical application. *Clin Chem* 1999;391:181-195.

Amendola M, Munuera F, Casillas J. Próstata, vesículas seminales. En: Pedrosa C, Casanova R. Diagnóstico por imagen. Tratado de radiología clínica. Volumen II. Madrid. McGraw-Hill Interamericana de España. S. A. U. 2000;1042-1071.

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1041.

American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Panel. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: Guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 1999;17:1155-1163.

Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Preoperative androgen-deprivation therapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997;15:222-229.

Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.

Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, et al. Primary surgical therapy for clinical T3 adenocarcinoma prostate. *Semin Urol Oncol* 1997;15:215-221.

Anderson PR, Hanlon AL, Movsas B, et al. Prostate cancer patients subsets showing improved bNED control with adjuvant androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1025-1030.

Andriole GL, Smith DS, Rao G, *et al.* Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1994;152:1858-1860.

Anscher MS, Clough R, Dodge R: Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: The first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:369–375.

Arcangeli G, Saracino B, Miheli A. Radiotherapy with or without androgen deprivation in the treatment of localized adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1998;21:1-5.

Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: Analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1307-1316.

Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh, et al. Impact of hormone therapy on post implant dosimetry and outcome following I-125 implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:S20.

Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40:1674-1681.

Babaian RJ, Fritsche HA, Zhang Z et al. Evaluation of ProstAsure index in the detection of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1998; 51:132.

Babaian RJ, Kojima M, Saitoh M, et al. Detection of residual prostate cancer after external radiotherapy. Role of prostate specific antigen and transrectal ultrasonography. *Cancer* 1995;75:2153-2158.

Badalament RA, Miller MC, Peller PA, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate-specific antigen level. *J Urol* 1996;156:1375.

Bagshaw MA, Kaplan ID and Cox RC. Radiation therapy for localized disease. *Cancer* 1993;71:939-52.

Bahn DK, Lee F, Badalament R, et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-years outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60:3-11.

Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al. A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990; 50:169-173.

Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh OC, Carmichael MJ and Epstein JJ. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995;153:987-992.

Battermann JJ, Boon TA and Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol* 2004;71:23-28.

Battermann JJ. I-125 implantation for localized prostate cancer: the Utrecht University experience. *Radiother Oncol* 2000;57:269-272.

Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA et al. Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998;159:929.

Bauer JJ, Connelly RR, Sesterhenn IA et al. Biostatistical modeling using traditional variables and genetic biomarkers for predicting the risk of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 1997;79:552.

Bazinet M, Zheng W, Begin LR, et al. Morphologic changes induced by neoadjuvant androgen ablation may result under detection of positive surgical margins and capsular involvement by prostatic adenocarcinoma. *Urology*,1997;49:721-725.

Bey P, Carrie C, Beckendorf V et al. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer – Preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:513-517.

Beyer DC and Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57:263-267.

Beyer DC. Permanent prostate brachytherapy: the Arizona experience. *Radiother Oncol* 2000;55:1-13.

Bianco FJ Jr, Wodd DP Jr, Cher ML, et al. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;4:242-247.

Blank LECM, Gonzalez Gonzalez D, de Reijke TM, et al. Brachytherapy with transperineal ¹²⁵Iodine seeds for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:307-313.

Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE and Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57:273-278.

Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:839-850.

Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, et al. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Seminars in Radiation Oncology* 2002;12:81-94.

Blasko JC, Radge H, Schumacher D. Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. *Endocurie, Hypertherm, Oncol* 1987;3:131-139.

Blustein DL, Bostwick DG, Bergstrlh EJ et al. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol* 1994;151:1315.

Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-08.

Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.

Bonney WW, Fallon B, Gerber WL, et al. Cryosurgery in prostatic cancer survival. *Urology*. 1982;19:37-42.

Borghede G, Hedelin H, Holmäng S, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997;44:237-244.

Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. The natural history of prostate carcinoma based on Danish population treated with no intent to cure. *Cancer* 1997;80:917-928.

Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E et al. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 1996; 155:1361.

Bottomley D, Al-Qaisieh B, Joseph J, et al. Prostate brachytherapy :Leeds experience. *Radiother Oncol* 2004;71(suppl. 2):S52

Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB et al. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160:660.

Boyyounousky MK, Horwitz EM, Price RA, et al. Intensity-modulated radiotherapy with MRI simulation to reduce doses received by erectile tissue during prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:743-749.

Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M and Grönberg H. Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol* 2002; 167:2423.

Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002;168:906-913.

Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vesella RL and Lang PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:841-845.

Brenner DJ and Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1095-1101.

Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88:398-406.

Bubolz T, Wasson JH, Lu-Yao G, Barry MJ. Treatments for prostate cancer in older men: 1984–1997. *Urology*. 2001;58:977-982.

Buyyounouski MK, Hanlon AL, Pollack A. The temporal kinetics of PSA after 3D-conformal radiotherapy with androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57 (Suppl.2):S 147.

Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research group studies. *NCI Monogr* 1988;7:165-170.

Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, et al: Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998;159:173–178.

Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K and Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.

Cáncer Facts & Figures, 2003, en www.cancer.org (perteneciente a la Sociedad Americana para el Cáncer, EE.UU)

Carlson GD, Calvanese CB and Partin AW. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. *Urology* 1998; 52: 455.

Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, et al. Germline mutations in the ribonuclease L gen in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002;30:181-184.

Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3367.

Carrter CA, Donahue T, Sun L, et al. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:4001-4008).

Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs W et al. Hereditary prostate cancer: epidemiolog and clinical features. *J Urol* 1993;150:797.

Carvalhal GF, Smith Ds, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate specific levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999;161:835-839.

Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 1999;162:433-438.

Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol*. 1998;160:2428-2434.

Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al: Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001;59:51-60.

Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer. A meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997;49:71-78.

Cavanagh W, Blasko J, Grimm P, et al. Transient elevation of serum prostate specific antigen following (125)I (103) Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2000;18:160-165.

Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-566.

Chan TY, Partin AW, Walsh PC, et al. Prognostic significance of gleason 3+4 versus gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:823-827.

Chang S, Huersting SD, Contois JH, Strom SS, Yamamura Y, Babaian RJ, Troncoso P, Scardino PS, Wheeler TM, Amos CI et al. Leptine and prostate cancer. *Prostate* 2001;46:62-67.

Chen CD and Sawyers CL. NF-kappa B activates prostate-specific antigen expression and is upregulated in androgen-independent prostate cancer. *Mol.Cell.Biol.*2002;22:2862-2870.

Chen CT, Valicenti RK, Lu J, et al, Does hormonal therapy influence sexual function in men receiving 3D conformal radiation therapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:591-595.

Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Shrif R, Ghosh L, van Breemen R, Ashton D, Bowen PE. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1872-1879.

Cheng GC, Chen MH, Whittinton R et al. Clinical utility of endorectal MRI in determining PSA outcome for patients with biopsy Gleason score 7, PSA \leq 10, and clinically localized prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2003;55:64-70.

Chesire DR, Ewing CM, Gage WR and Isaacs WB. In vitro evidence for complex modes of nuclear beta-catenin signaling during prostate growth tumorigenesis. *Oncogene* 2002;21:2679-2694.

Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-248.

Chodak G, Thisted R, Glenn G, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-248.

Chybowski FM, Séller JL, Bergstralh EJ, et al. 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;145:313-318.

Ciezki J, Klein E, Angermeier K, et al. A retrospective comparison of the use of androgen deprivation among low and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2004;71:S21.

Coen JJ, Chung CS, Shypley W, et al. Influence of follow-up bias on PSA failure after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: results a 10-year cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:621-628.

Connell PP; Ignacio L, McBride RB, et al. Caution in interpreting biochemical control rate after treatment prostate cancer: length of follow-up influences results. *Urology* 1999;54:875-879.

Cookson MS, Sogani PC, Russo P, et al. Pathological staging and biochemical recurrence after neoadjuvant androgen deprivation therapy in combination with radical prostatectomy in clinically localised prostate cancer: results of a phase II study. *Br J Urol* 1997;79:432-438.

Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. *Urology* 1999;54:495-502.

Cox J, Stetz J, Pajak T.: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346.

Cox JD, Stoffel TJ. The significance of needle biopsy after irradiation for stage C adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1977;40:156-160

Crane CH, Rich TA, Read PW, et al: Preirradiation PSA predicts biochemical disease-free survival in patients treated with postprostatectomy external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:681-686.

Critz F, Williams W, Benton J, et al. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1085-1089.

Critz FA, Williams WH, Levinson AK, et al. Simultaneous irradiation for prostate cancer: ontermediate results with modern techniques. *J Urol* 2000;164:738-43.

Coogan CL, McKiel CF. Percutaneous cryoablation of the prostate: preliminary results after 95 procedures. *J Urol*. 1995;154:1813-1817.

Crook J, DamyanovichnA, Tausky D, et al. 3-dimensional MR spectroscopic imaging of prostate pre and post brahytherapy. *Radiother Oncol* 2004;71 (Suppl.2):S34.

Crook J, Esche B and Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowl, bladder and sexual function: the patient's perspective. *Urology* 1996;47:387-394.

Crook J, Robertson S, Collin G, et al. Clinical relevance of trans-rectal ultrasound, biopsy and prostate specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:31-37

Crook JM, Bahadur YA, Robertson SJ, et al. Evaluation of radiation effect, tumor differentiation, and prostate specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79:81-89.

Crook JM, Perry GA, Robertson SJ, et al. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology* 1995;45:624-632.

D'Amico A, Hanks GE. Linear regressive analysis using PSA doubling time predicts tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer* 1993;72:2638-2643.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external-beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prsotate cancer. *JAMA* 1998;280:969.

D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. Determinants of prostate cancer specific survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2003;170:S42-S47.

D'Amico AV, Schnall M, Whittington R et al. Endorectal coil magnetic resonance imaging identifies locally advanced prostate cancer in select patients with clinically localized disease. *Urology* 1998;51:449-54.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in definig biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;186:1164

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:168.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;160:2096.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1995;32:437-477.

D'Amico AV. What is the optimal patient selection for combined androgen ablative and radiation therapy? The role of combined modality staging. *Hemat Oncol Clin N Am* 1996;10:643-651.

Dattoli M, Wallner K, True L, et al. Long-term outcomes after treatment with external beam radiation therapy and palladium 103 for patients with higher risk prostate carcinoma. Influence of prostatic acid phosphatase. *Cancer* 2003;97:979-83.

Davis BJ. The radial distance of extraprostatic extension of prostatic adenocarcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42 (Suppl.):132 Abstract 15.

De Jong IJ, Pruim J, Elsinga OH, et al. ¹¹C-Choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2003;42:32-39.

De Jong IJ, Pruim J, Elsinga OH, et al. Visualization of prostate cancer with ¹¹C-Choline positron emission tomography. *Eur Urol* 2002;42:18-23.

De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB and Nelson WG. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology* 2003;62:55-62.

De Marzo AM, Putzi MJ and Nelson WG. New concepts on the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. *Urology* 2001;57:103-114.

Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial.

Debryne FMJ, Akaza H, Klotz L, et al. Innovative approaches in medical management of prostate cancer: hormones. *Prostate Cancer. 3rd International Consultation on Prostate Cancer.* Editors: L. Denis, G. Bartsch, S. Khoury, M. Murai, A. Partin. Paris, Health Publications -2003

Del Regato J: Long-term curative results of radiotherapy for patients with inoperable prostatic carcinoma. *Radiology* 1979;131:291-297.

de la Taille A, Hayek O, Benson MC, et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *Urology.* 2000;55:79-84.

Dennis LK, Lynch CF and Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60:78-83.

Dillioglulugil O, Leibman BD, Leibman NS, *et al.* Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1997;157:1760-1767.

Do T, Parker RG, Do C, *et al.*: Salvage radiotherapy for biochemical and clinical features following radical prostatectomy. *Cancer J Sci Am* 1998;4:324–330.

Duchesne GM, Bloomfield D and Wall P. Identification of intermediate-risk prostate cancer patients treated with radiotherapy suitable for neoadjuvant hormone studies. *Radiother Oncol* 1996;38:7.

Duchesne GM, Bloomfield D, Wall P. Identification of intermediate-risk prostate cancer patients treated with radical radiotherapy suitable for neoadjuvant hormone studies. *Radiother Oncol* 1996;38:7-12.

Eastham J, Kattan MW, Groshen S, *et al.* Fifteen-year survival and recurrence rates after radiotherapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3214-3222.

Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, *et al.* Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol.* 1996;156:1707.

Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy. In: Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA, eds. *Campbell's Urology* Philadelphia: WB Saunders Company; 1996:2547-2564.

Egawa S, Carter SS, Wheeler TM, *et al.* Sonographic monitoring of prostate cancer after definitive radiotherapy. *Urology* 1992;40:230-236.

Egawa S, Ohori M, Iwamura M, *et al.*: Efficacy and limitations of delayed/salvage radiation therapy after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1999; 84:815–820.

Egawa S, Wheeler TM, Greene DR, *et al.* Detection of residual cancer after radiotherapy by sonographically guided needle biopsy. *Urology* 1992;39:358-63.

Ekman P, Pan Y, Li C and Dich J. Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer. *Br J Urol* 1997;79:35-41.

El-Galley RES, Howard GCW, Hawkyard S, *et al.* Radical radiotherapy for localized adenocarcinoma of the prostate. A report of 191 cases. *Br J Urol* 1995;75:38-43.

Elgharry NA, Schumaker NC, Slattery ML, *et al.* Occupation cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology* 1990;I:107-115.

English HF, Kyprianou N, Isaacs JT. Relationship between DNA fragmentation and apoptosis in the programmed cell death in the rat prostate following castration. *Prostate* 1989;15:233-250.

- Epstein JI, Yang XJ. Prostate biopsy interpretation. Lippincott Williams & Eilkins, 2002.
- Epstein J, Walsh PC, Carmichael M, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-374.
- Eulau SM, Corn BW. Combinations of hormones and local therapies in locally advanced prostate carcinoma. *Oncology* 1996;10:1193-1202.
- Eulau SM, Tate DJ, Stamey TA, et al: Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:735–740.
- Filella X, Alcover J, Molina R y Ballesta AM. Antígeno prostático específico y sus formas moleculares, en : Resel L y Moreno J eds. Tratado de oncología urológica . Sanidad y Ediciones S.L., Barcelona, 2003.
- Filella X, Molina R, Ballesta Am et al. Value of PSA (prostate specific antigen) in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms. Results of multicentre study. *Eur J Cancer* 1996;32A:1125-1128.
- Fincham SM, Hill GB, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. *Prostate* 1990;17:189-206.
- Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: Análisis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol* 2002;64:1-12.
- Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, et al, Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:953-962.
- Fiveash JB, Hanks G, Roach M, et al. 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:335-342.
- Flocks RH. Radiation therapy for prostatic cancer. *J Urol.* 1968 Nov;100(5):680-682.
- Flocks RH, Nelson CMK, Boatman DL. Perineal cryosurgery for prostatic carcinoma. *J Urol.* 1972;108:933-935.
- Forman JD, Duclos M, Shamsa F, et al. Hyperfractionated conformal radiotherapy in locally advanced prostate cancer: Results of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:655-662.
- Forman JD, Duclos M, Shamsa F, et al: Predicting the need for adjuvant systemic therapy in patients receiving postprostatectomy irradiation. *Urology* 1996;47:382–386

Fowler FJ, Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, *et al.* Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988–1990 (updated June 1993). *Urology*. 1993;42:622-629.

Fowler J, Chappell R, Ritter M. How low is α/β ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1021-1031.

Fowler JE Jr; Pandey P, Seaver LE, *et al.* Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J Urol* 1995;152:1860-1865.

Fowler JE, Bigler SA, White PC, *et al.* Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:546-549.

Fry FJ, Mosberg WH, Barnard JW, *et al.* Production of focal destructive lesions in the Central Nervous System with Ultrasound. *J Neurosurg* 1954;11:471.

Fry FJ, Johnson LK. Tumor irradiation with intense ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1978;4:337.

Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE *et al.* The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with ¹²⁵I implantation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1991;21:537-547.

Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, McLaughlin PW, *et al.* Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(2):311-317

Galalae RM, Kovács G, Schultze J, *et al.* Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:81-90.

Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, *et al.* Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998;51:998–1002.

Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, *et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally intensive therapy of localized prostate cancer. *J Endourology* 2000;14:519-528.

Gelblum DY, Potters L, Ashley R, *et al.* Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:59-67.

Gerber GS, Chodak GW. Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1990;17: 739-745.

Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, *et al.* Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1996;276:615-619.

- Gershkevitch E, Rosenberg I, Dearnaley DP, et al. Bone marrow doses and leukaemia risk in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 1999;53:189-197.
- Ghafar MA, Jonson C, De la Taille A, et al. Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *J Urol* 2001;166:1333-1338.
- Gibbons RP, Cole BS, Richardson RG, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: results and complications. *J Urol* 1986;135:65-68.
- Gil Vernet S. *Patología urogenital: Biología y patología de la próstata*. Madrid: Paz-Montalvo 1953;1(2).
- Gilliand FD, Hoffman RM, Hamilton A et al. Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: results from the population based prostate cancer outcomes study. *J Urol* 1999; 162:1341.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391-8.
- Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FR, Ascherio A, Vessey MP, Colditz GA. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993;269:878.
- Giovanucci E. Selenium and risk of prostate cancer. *Lancet* 1998;352:755-756.
- Gleason D, Mellinger G, and Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.
- Goldenberg SI, Klotz L, Jewett M, et al. A randomized trial on neoadjuvant androgen withdrawal therapy prior to radical prostatectomy, 24 month post-treatment PSA results (Abstract). *J Urol* 1997;157 (Suppl.):92.
- Gómez Veiga T, Lorenzo Patino MJ, Díaz Bermúdez J, et al. Effect of complete androgen block before radical prostatectomy for cancer of the prostate. *Arch Esp Urol* 1998;50:355-363.
- Gonder M, Soanes W, Shulman S. Cryosurgical treatment of the prostate. *Invest Urol*. 1966;3:372-378.
- Goto Y, Otori M, Arakawa A et al. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J Urol* 1996;156:1059.
- Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53:2-10.

Grado GL, Larson TR, Balch CS, et al. Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:289-298.

Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U et al. Early prostate-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics. *Eur Urol* 1999;36:21.

Granfors T, Modig H, Damber J, et al. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: A prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:2030-2034.

Granfors T, Tomic R, Bergh A, et al. After radiotherapy testosterone stimulation is unable to increase growth in the dunning R3327-PAP prostate tumour. *Urol Res* 1999; 27:357-361.

Green N, Bodner H, Broth E, et al. Improved control of bulky prostate-carcinoma with sequential estrogen and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:971-976.

Grimm PD, Blasko MD, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate –specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:31-40.

Grob BM, Schellhammer PF, Brassil DN, et al. Changes in immunohistochemical staining of PSA, PAP, and TURP-27 following irradiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1994;44:525-529.

Gronberg H, Damber L, Tavelin B and Damber JE. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. *Br J Urol* 1998;82:564.

Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC et al. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CAPSURE database. *J Urol* 1998; 160: 1398-1404.

Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet JD, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the lessons learned. *J Endourol*. 2001;15:441-445.

Han KR, Belldgrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU international* 2004;93:14-18.

Hahn P, Baral E, Cheang M, et al. Long-term outcome of radical radiation therapy for prostatic carcinoma:1967-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:41-47.

Han M, Partin AW, Pound CR, *et al*. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001;28:555-565.

Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: A reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995;154:1412-1417.

Hanks GE, D'Amico A, Epstein B, et al. Prostate-specific antigen doubling times in patients with prostate cancer: A potentially useful reflection or tumor doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:125-127.

Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B et al. Dose response in prostate cancer with 8-12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:427-435.

Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:823-832.

Hanks GE, Hanlon AL, Schulteiss TE, et al. Conformal external beam treatment of prostate cancer. *Urology* 1997;50:87-92.

Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, et al. Conformal technique dose escalation for prostate cancer: biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen > 10 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:862-868.

Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-3978.

Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-3978.

Hanks GE, Schultheiss T, Hanlon AL, et al. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:543-550.

Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, et al. Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:25-29.

Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988;7:75-84.

Hanks GE. More on the Uro-oncology Research Group report for radical surgery vs. Radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1053-1054.

Hanks GE. Optimizing the radiation treatment and outcome of prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1235-1245.

Hanlon AL, Bruner WB, Peter R, et al. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:51-59.

Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:297-303.

Hanlon AL, Hanks GE. Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its use usefulness and robustness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:559-566.

Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE, et al. Short term androgen deprivation and PSA doubling time: Their relationship to one another and to disease progression following radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:136 (abstr).

Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, et al. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-RCT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:845-849.

Hanlon AL, Diratzouian H and Hanks G. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:297-303.

Hanus MC, Zagars GK and Pollack A. Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:379.

Hayes RB, Pattern LM, Greenberg R, et al. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. *Am J Epidemiol* 1993;137:263.

Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000;82:718-725.

Heindenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-1686.

Hellman S, Welchselbaum RR. Androgen blockade increases progression-free survival rates for patients undergoing radiotherapy for prostate cancer. Conformal treatment reduces radiation toxicity. In mice, genetic radiotherapy can induce tumor necrosis at the molecular level. *JAMA* 1996;275:1852-1853.

Holm HH, Pedersen JF, Hansen H and Stroyer I. Transperineal ¹²⁵I iodine seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130:283-286.

Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-785.

Horwitz E, Vicini F, Ziaja E, et al. The correlation between the ASTRO Consensus Panel definition of biochemical failure and clinical outcome for patients with prostate cancer treated with external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:267-272.

Horwitz EM, Winter K, Hanks GE. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. Short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:947-956.

Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, et al.: Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. *Am J Epidemiol* 1991;133: 437.

Huang EH, Pollack AL, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1314-1321.

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1:293-297.

Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002;167:528-534.

Hurwitz MD, Schnieder L, Manola J, et al. Lack of radiation dose response for patients with low-risk clinically localized prostate cancer: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1106-1110.

Hussain M, Smith DC, El-Rayes BF, et al. Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology* 2003;61:774-780.

Isaacs W, De Marzo A and Nelson WG. Focus on prostate cancer. *Cancer Cell* 2002;2:113-116.

Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. The relationship of increasing Radiotherapy dose to reduced distant metastases and mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2004;100:538-543.

Jakson A, Skuarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:685-698.

Jhaveri FM, Klein EA. How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: Defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol* 1997;17:130-134.

Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol* 1994;152:1753-1756.

Johansson JE; Holmberg L, Johansson S, et al. Fifteen-year survival in prostate cancer: A prospective population study in Sweden. *JAMA* 1997;277:467-472.

Johnstone PAS, Riffenburgh RH, Moul JW, et al. Effect of age on biochemical disease-free outcome in patients with T1-T3 prostate cancer treated with definitive radiotherapy in an equal-access health care system: a radiation oncology report of the department of defense center for prostate disease research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:964-969.

Jonler M, Ritter MA, Brinkmann R, et al. Sequelae of definitive radiation therapy for prostate cancer localized to the pelvis. *Urology* 1994; 44:876-882.

Joseph J, Al-Qaisieh B, Ash D, et al. Long term outcome following iodine-125 permanent seed implant for localised prostate cancer: Leeds experience. *Radiother Oncol* 2004;71(supplement 2):S17.

Kabalin JN, Hodge KK, McNeal JE, et al. Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J Urol* 1989;15:1453-1459.

Kaminski JM, Hanlon A, Lim Joon D, et al. The effect of sequencing of androgen ablation and radiation on prostate cancer growth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:190-191.

Kaminski JM, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Relationship between volume, prostate-specific antigen nadir, and biochemical control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:888-892.

Kaplan ID, Prestidge BR, Bagshaw MA, et al. The importance of local control in the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 1992;147:917-921.

Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766.

Kattan MW, Fearn PA, Leibel S, et al. The definition of biochemical failures in patients treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:1469-1474.

Kattan MW, Wheeler TM and Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499.

Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment Nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3352-3359.

Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:483-489.

Kava BR, Fair WR. Five-year interim follow up of forty seven patients with locally advanced prostate cancer treated with neoadjuvant diethylstilbestrol followed by radical prostatectomy (Abstract). *J Urol* 1997;157(Suppl.):332.

Kava BR, Stroumbakis N, Dalbagni G, et al. Prospective randomized clinical trial comparing primary therapy with zoladex + flutamide and radical prostatectomy versus radical prostatectomy alone in patients with clinically localised prostate cancer (abstract). *J Urol* 1997;157 (Suppl.):332.

Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1994;30:279-287.

Keyser D, Kupelian PA, Zippe CD, et al. Stage T1-T2 prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level ≤ 10 ng/ml: radiation therapy or surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:723-729.

Kelly D, Flynn J and Brookover W. Results of high dose rate (HDR) brachytherapy boost for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71(suppl. 2):S18.

Kelly IM, Lees WR, Rickards D. Prostate cancer and the role of color Doppler US. *Radiology* 1993;189:153.

Kestin L, Goldstein N, Vicini F et al. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:686-97.

Kestin LL, Vicini FA, Martinez AA. Practical application of biochemical failure definitions: What do and when to do it. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:304-315.

Kestin LL, Vicini FA and Martinez AA. Potential survival advantage with early androgen deprivation for biochemical failure after external beam radiotherapy: the importance of accurately defining biochemical status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:453-462.

Kiel HJ, Wieland WF, Rossler W. Local control of prostate cancer by transrectal HIFU therapy. *Arch Ital Urol Androl* 2000;72:313-9.

Kollmeier MA, Stock RG and Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:645-653.

Koper PCM, Stroom JC, van Putten WLJ, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:727-734.

Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM et al. Is anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after radical prostatectomy? *J Urol* 2001; 166: 111-115.

Kovacs G. Combined external beam radiation and intensity modulated HDR-brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Radiat Oncol* 2004; 71(suppl. 2):S28.

Kramer NM, Horwitz EM, Uzzo RG, et al. Matched-cohort analysis of patients with prostate cancer followed with observation or treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Br J Urol International* 2004;94:59-62.

Kramolowsky EV. The value of testosterone deprivation in stage D1 carcinoma of the prostate. *J Urol* 1988;139:1242.

Kuban D, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. Effect of local tumor control on distant metastasis and survival in prostatic adenocarcinoma. *Urology*, 1987;30:420-426.

Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:307-316.

Kuligowska E, Barish MA, Fenlos HM et al. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of grayscale and color-Doppler US and serum markers. *Radiology* 2001;220:757.

Kumar P, Perrotti M, Weiss R, et al. Phase I trial of weekly docetaxel with concurrent three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of unfavorable localized adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2004;22:1909-1915.

Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, et al. Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (stage T1.T2, biopsy Gleason ≤ 6 , and pretreatment prostate-specific antigen ≤ 10). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:621-625.

Kupelian PA, Buchsbaum JC, Patel C, et al. Impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:704-711.

Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy Ch A, et al. Comparison of efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3376-3385.

Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA and Suh JH. Familial prostate cancer: a different disease? *J Urol* 1997;158:2197.

Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J et al. Higher than standard radiation doses (72 Gy or greater) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:567-574.

Kupelian PA, Potters L, Kunthia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy \geq 72 Gy, permanent seed implantation, or combines seed/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.

Kwok Y, DiBiase SJ, Amin PP, et al. Risk group stratification in patients undergoing permanent (125)I prostate brachytherapy as monotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:588-94.

Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. *Endocrinology* 1988;122:552.

Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* 1997; 49(Suppl 3A):56-64.

Lamb DS, Denham JW, Mameghan H, et al. Acceptability of short term neoadjuvant androgen deprivation in patients with locally advanced cancer. *Radiat Oncol* 2003;68:255-267.

Laverdière J, Gómez JL, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247-252.

Lawton CA, Winter K, Byhardt RW, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:931-937.

Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Update results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavourable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:937-946.

Lawton Ca, Won M, Pilepich MA et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:935-939.

Leach GE, Cooper JF, Kagan AR, et al. Radiotherapy for prostatic carcinoma: post-irradiation prostatic biopsy and recurrence patterns with long-term follow up. *J Urol* 1982;128:505-509.

Lee F, Siders DB, McHugh TA, et al. Long-term follow-up of stages T2-T3 prostate cancer pretreated with androgen ablation therapy prior to radical prostatectomy. *Anticancer Res* 1997;17:1507-1510.

Lee F, Bahn DK, McHugh TA, et al. US-guided percutaneous cryoablation of prostate cancer. *Radiology*. 1994;192:769-776.

Lee F, Bahn DK, McHugh TA, et al. Cryosurgery of prostate cancer: use of adjuvant hormonal therapy and temperature monitoring. A one-year follow-up. *Anticancer Res.* 1997;17:1511-1516.

Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management on intermediate- to high- risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:444-452.

Lee LN, Barnswell C, Torre T et al. Prognostic significance of race on biochemical control in patients with localized prostate cancer treated with permanent brachytherapy: multivariate and matched-pair analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:282-9.

Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, et al. Which Patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1443-6.

Lee WR, Hanks GE, Hanlon A. Increasing prostate specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. *J Clin Oncol* 1997;15:230.

Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific nadir following external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996;156:450-453.

Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:55-65.

Leibel SA, Ling CC, Kutcher JG, et al. The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:805-811.

Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, et al. The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994; 21:580-597.

Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC and Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004;291:1578-1586.

Leitzmann MF, Stampfer MJ, Ma J, et al. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1108-1111.

Lepor H, Wang B, Shapiro E. Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. *Urology* 1994;44:199-205.

Lerner SE, Blute ML, Lieber MM, Zincke H. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology.* 1995;9:379-382.

- Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al: Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy 2001. *J Clin Oncol* 19:1030–1039.
- Levrán Z, González JA, Diokno AC et al. Are computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br J Urol* 1995;74:778-781.
- Lichter AS, Ten Haken Rk. Three-dimensional treatment planning and conformal radiation dose delivery. In: de Vita Vt, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Important advances in oncology*. Philadelphia:JB Lippincott,1995:95-109.
- Lim Joon D, Hasegawa M, Sikes C, et al. Supra-additive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1071-1078.
- Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, et al. Differences in urologist and patient assessment of health related quality of life in men with prostate cancer: results of the CAPSURE database. *J Urol* 1998;159:1988-1992.
- Liu IJ, Zafar MB, Lai Y, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001;57:108-111.
- Long JP, Bahn D, Shinohara K, et al. Five-year retrospective multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology*, 2001;57:518-23.
- Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC et al. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 166-173.
- Mantz CA, Nautiyal J, Awan A, et al. Potency preservation following conformal radiotherapy for localized prostate cancer: impact of neoadjuvant androgen blockade, treatment technique, and patient-related factors. *Cancer J Sci Am*. 1999;5:211-213.
- Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, et al. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged and treated at a single institution. *Cancer* 2000;88:425-432.
- Martínez A, González JA, Spencer W, et al. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *J Urol* 2003;169:974-980.
- Martinez AA, Demanes J, Amour E, et al. Clinical confirmation that “HDR” monotherapy may be the best accelerated-hypofractionated treatment for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71(suppl. 2):S28.

Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, et al. High dose-rate afterloading 192 iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:525-533.

McCarthy JF, Catalona WJ, Hudson MA: Effect of radiation therapy on detectable serum prostate specific antigen levels following radical prostatectomy: Early versus delayed treatment. *J Urol* 1994;151:1575-1578.

McMahon B, Pugh TF. *Epidemiology: principles and methods*. Boston: Little Brown, 1970.

McNeal J. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-357.

McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986;17:64-71.

McShan DI, Fraass Ba, Lichter AS. Full integration of the beam's eye view concept int

Medini E, Medini I, Reddy PK, et al: Delayed/Salvage radiation therapy in patients with elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Cancer* 1996; 78:1254-1259.

Menon M, Tewari A, Divine G, et al. Comparison of long-term survival in men with clinically localized prostate cancer managed conservatively, with definitive radiation or radical prostatectomy. *J Urol* 2001;165(Suppl.):151.

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW et al. Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined carcinoma of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:664-673.

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Does hormonal manipulation in conjunction with permanent interstitial brachytherapy, with or without supplement external beam irradiation, improve the biochemical outcome for men with intermediate or high-risk prostate cancer? *BJU* 2003;91:23-9.

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Biochemical outcome for hormone-naive patients with gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60:98-103.

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1056-62.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, *et al*. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999;341:1781-1788.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, *et al.* Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. Results at 10 years of EST3886 (Abstract). *J Urol* 2003;169 (Suppl 4):396.

Meyn RE, Stephens LC, Ang KK *et al.* Heterogeneity in the development of apoptosis in irradiated murine tumours of different histologies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;64:583-591.

Michalski JM, Purdy JA, Winter K, *et al.* Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:391-402.

Miller RJ, Cohen JK, Shuman B, Merlotti LA. Percutaneous, transperineal cryosurgery of the prostate as salvage therapy for post radiation recurrence of adenocarcinoma. *Cancer*. 1994;77:1510-1514.

Mohan DS, Kupelian PA and Willougby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with daily transabdominal ultrasound localization of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:575-580.

Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F and Lopez-Bertran, A. Morphological identification of the pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. *J Clin Pathol* 2000;53:655-665.

Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, *et al.* Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:731-736.

Mouraviev V. Neoadjuvant therapy in localized prostate cancer before surgery and radiotherapy. *Curr Opin Urol* 1998;8:381-386.

Murphy WM, Soloway MS, Barrows GH. Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer* 1991;68:821-828.

Murphy M, Johnston C, Whelan P, *et al.* Changing trends in prostatic cancer. *BJU International* 1999;83:786-789.

Myers RP, Larson-Keller JJ, Bergstralh EJ, *et al.* Hormonal treatment at time of radical prostatectomy for stage D1 prostate cancer: results of long-term followup. *J Urol* 1992;147:910.

Nakfoor BM, Prince EA, Shipley WU, *et al.* A randomized trial comparing local tumor control following irradiation alone versus combined androgen withdrawal and radiation in an androgen sensitive prostate cancer xenograft. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32 (Suppl. 1):189.

Nag S, Beyer D, Friedland J et al. American brachytherapy society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789-799.

Narayan P, Gajendran V, Taylor SP et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995; 46:205.

Narla G, Heath KE, Reeves HL, Li D, Giono LE, Kimmelman AC, Glucksman MJ, Narla J, Eng FJ, Chan AM et al. KLF6, a candidate tumor suppressor gene mutated in prostate cancer. *Science* 2001;294:2563-2566.

Neglia WJ, Hussey DH, Johnson DE. Megavoltage radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:873-882.

Nguyen LN, Pollack A and Zagars GK. Late effects after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-response study: results of a self-assessment questionnaire. *Urology* 1998; 51:991-997.

Nishidai T, Nagata Y, Takahashi S, et al. CT simulator: a new 3-D planning and simulating system for radiotherapy. 1. Description of system. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:499-504.

Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, et al: Radiotherapy after radical prostatectomy: Treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999;54:1049–1057.

Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:649-656.

Oesterling J, Jacobsen S, Chute C et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860.

Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, et al. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer*. 1993;72:1291-1299.

Ornstein DK, Colberg JW, Virgo KS, et al: Evaluation and management of men whose radical prostatectomies failed: Results of an international survey. *Urology* 1998;52:1047–1054.

Overgaard M. The clinical implication of non-standard fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1225.

Pan C, Kim KY, Taylor JM, et al. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1139-1145.

Partin AW, Pearson JD, Landis PK et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649.

Partin AW, Yoo J, Carter HB et al. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150:110.

Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445-1451.

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-848.

Partin AW, Yoo J, Carter HB et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-114.

Pateau O, Degrais P. The radium treatment of cancer of the prostate. *J D'Urol (Paris)* 1913; 4:341-366.

Patel A, Dorey F, Franklin J, et al. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* 1997;158:1441.

Patel BG, Parsons CL, Bidair M, Schmidt JD. Cryoablation for carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol.* 1996;63:256-264.

Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, et al. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982;128:502-504.

Payne H, Tyrrell C, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg as adjuvant to radiotherapy significantly increases progression-free survival in early prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57 (Suppl.2):S172.

Peller PA, Young DC, Marmaduke DP et al. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995; 75:530.

Pérez C, Michalski JM, Lockett MA. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of american society of therapeutic radiology and oncology consensus or 1 ng/ ml as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol* 2001;49:1287-1296.

Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, et al. Localized carcinoma of the prostate (stages T1b, T1c, T2 and T3). *Cancer* 1993;72:3156-3173.

Perez CA, Lee HK, Georgiou A, et al. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:811-819.

Pérez CA, Lee HK, Georgiu A, et al. Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:581-91.

Peschel RE, Han S and Colberg J. Ultrasound guided transperineal implant (IMP) versus radical prostatectomy (RP) for early prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51 (supl.1):292.

Peschel RE, Robnett TJ, Hesse D, et al: PSA based review of adjuvant and salvage radiation therapy vs. observation in postoperative prostate cancer patients. *Int J Cancer* 2000;90:29–36.

Picchio M, Messa C Landoni C, et al. Value of [¹¹C]Choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [¹⁸F]Fluprpdpsyglucose-positron emission tomography. *J Urol*, 2003;168:1337-1340.

Pickles T and Phillips N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. *Radiother Oncol* 2002;65:145-151.

Piedrola Gil. *Medicina preventiva y salud pública*. 10^a ed. Barcelona. Masson, 2002.

Pilepich MV, Buzydlowski JW, John MJ, et al. Phase II trial of hormonal cytoreduction with megestrol and diethylstilbestrol in conjunction with radiotherapy for carcinoma of the prostate: Outcome results of RTOG 83-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:175-180.

Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15:1013-1021.

Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995;45:616-623.

Pilepich MV, Krall JM, John MJ, et al. Hormonal cytoreduction in locally advanced carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Preliminary results of the RTOG 83-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:813-817.

Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, et al. Prognostic factors in carcinoma of the prostate –Analysis of RTOG study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:339-349.

- Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252.
- Pisansky TM, Blute ML, Suman VJ et al. Correlation of `retherapy prostate cancer characteristics with seminal vesicle invasion in radical prostatectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:585.
- Pisansky TM, Chan MJ and Bostwick DG. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 1997;79:2154.
- Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al: Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:845–850.
- Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol.* 1997;157:921-925.
- Pollack A, Hanlon AI, Movsas B, et al. Biochemical failure as a determinant of distant metastasis and death in prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2003;57:19-23.
- Pollack A, Lim Joon D, Wu CS, et al. Quiescence in R3327-G rat prostate tumors after androgen ablation. *Cancer Res* 1997;57:2493-2500.
- Pollack A, Zagars G. Androgen ablation in addition to radiation therapy for prostate cancer: is there true benefit? *Seminars Radiat Oncol* 1998;8:95-106.
- Pollack A, Zagars GK , Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-3911.
- Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, et al. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:677-685.
- Pollack A, Zagars GK, Kopplin S. Radiotherapy and androgen ablation for clinically localized high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:13-20.
- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Conventional vs. Conformal radiotherapy for prostate cancer: Preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:555-564.
- Pollack A, Zagars GK, Starkshall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.

Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose-response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1011-1018.

Pollack, A. A call for more with a desire for less: pelvic radiotherapy with androgen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1899-1901.

Porter M, Ahaghotu C, Loening S, See W. Disease-free and overall survival after cryosurgical monotherapy for clinical stages B and C carcinoma of the prostate: a 20-year followup. *J Urol.* 1997;158:1466-1469.

Potter SR, Miller MC, Mangold LA et al. Genetically engineered neural networks for predicting prostate cancer progression after radical prostatectomy. *Urology* 1999;54:791.

Potters L, Cha C, Ashley T, et al. The role of external beam irradiation in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urol Oncol* 2000;5:112-7.

Potters L, Purrazzella R, Brustein S, et al. The prognostic significance of gleason grade in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:749-754.

Pound C, Partin A, Eisenberger M, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281:1591-1597.

Prada PJ. Braquiterapia de baja tasa de dosis con semillas de (I-125) en el cáncer de próstata localizado. Resultados preliminares y complicaciones de los primeros 200 casos tratados. *Revista de Oncología* 2003;5 (supl. 4):119.

Prestidge B, Hoak D, Grimm P, et al. Post treatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:31-39.

Prestidge BR, Kaplan I, Cox RS, Bagshaw MA. The clinical significance of positive post-irradiation prostatic biopsy without metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:403-8.

Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol.* 1991;145:998-1002.

Rabbani F, Bastar A and Fair WR. Site specific predictors of positive margins at radical prostatectomy: an argument for risk based modification of technique. *J Urol* 1998;160:1727.

Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, et al. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol.* 2000;164:1929-1934.

Radge H, Elgamal AA, Snow PB et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998;83:989.

Radge H, Korb LJ, Elgamal AA, et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000;89:135-41.

Reed D, Merrick G, Butler W, et al. The impact of supplemental external beam radiation and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome following permanent prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2004;71:S19.

Reuter HJ. Endoscopic cryosurgery of prostate and bladder tumors. *J Urol*. 1972;107:389-393.

Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonia CA et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. *N Engl J Med* 1990;323:621-626.

Roach M III, Burton E, Kroll S, et al. 501 men irradiated for clinically localized prostate cancer (1987-1995): Preliminary analysis of experience at UCSF and affiliated facilities (Abst.) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36 (Suppl. 1):248.

Roach M III, Meehan S, Kroll S, et al. Radiotherapy for high grade clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1996;156:1719-1723.

Roach M, Chinn DM, Holland J, et al. A pilot survey of sexual function and quality of life following 3D conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:869-874.

Roach M, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III comparing whole-pelvis versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-1911.

Roach M, Lu J, Pilepich MV et al. Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials. *J Urol* 2003;169:245-50.

Roach M, Lu Jiandong, Pilepich M, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:617-627.

Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. Long-term survival after radiotherapy alone: Radiation Therapy Oncology Group prostate cancer trials. *J Urol* 1999;161:864-868.

Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:617-627.

Roach M, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting de risk of lymph node involvement using the pretreatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:33-7.

Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001;76:576.

Robinson JW, Psych C, Moritz S et al. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1063-1068.

Rogers R, Grossfeld GD, Roach M III, et al: Radiation therapy for the management of biopsy-proven local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160:1748–1753.

Rosen E, Cassady JR, Connolly J, et al. Radiotherapy for prostate carcinoma: the JCRT experience (1968-1978).II. Factors related to tumor control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:723-730.

Ross RK, Bernstein L, Judd H, et al.: Serum testosterone levels in young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 45.

Ross RK, Bernstein L, Lobo RA et al.: 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among japanase and US white and black males. *Lancet* 1992;339:387.

Rosser JC, Chichacli R, Levy LB, et al. Biochemical disease free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol* 2002;168:536-541.

Ruijter E, van Leenders G, Miller G, et al. Errors in histological grading by prostatic needle biopsy specimens: frequency and predisposing factors. *J Pathol* 2000;192:229-233.

Ryan CJ, Zelefsly MJ, Heller G, et al. Five-year ourcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Urology* 2004;64:90-94.

Ryu JK, Winter K, Michalsky JM et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1036-1046.

Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, et al. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease free-survival. *Urology* 2000;56:730-734.

Sandhu AS, Zelefsky MJ, Lee HJ, et al. Long-term urinary toxicity after 3 dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;48:643-647.

Sandler HM, Dunn RL, McLaughlin PW, et al. Overall survival after prostate-specific-antigen-detected recurrence following conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:269.

Sandler HM, McLaughlin PW, Ten Haken RK, et al. Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:797-801.

Sandler HM, Perez-Tamayo C, Ten-Haken ER, Lichter AS. Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother Oncol* 1992;23:53-54.

Sanguineti G, Agostinelli S, Foppiano F, et al. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br J Cancer*, 2002;86:1843-1847.

Sartor CI, Strawderman MH, Lin X, et al. Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;28:941.

Scardino PT, Frankel JM, Wheeler TM, et al. The prognostic significance of post-irradiation biopsy results in patients with prostatic cancer. *J Urol* 1986;135:510-516.

Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Patol* 1992;23:211-222.

Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, et al: The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156:1725-1729.

Schild SE, Wong WW, Grado GL, et al. The results of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:535-541.

Schroder FH, van der Mass P, Bemsterboer P et al. Evaluation of the digital rectal examination as screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1817-1823.

Schulheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:3-11.

Schulman CC, Debruyne FMJ, Forster G, et al. Neoadjuvant hormonal blockade before radical prostatectomy; 3-4 years follow-up evaluation of an European multicentric randomized study (Abstract). *Eur Urol* 1998; 33 (Suppl. 1):135.

Schulman CC, Wildschultz T, Zlotta AR. Neoadjuvant hormonal treatment prior to radical prostatectomy: facts and open questions. *Eur Urol* 1997;32 (Suppl. 3):48-54.

Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, et al. Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1055-1062.

Sedelaar JP, van Roermund JG, van Leenders GL et al. Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign hyperplasia. *Urology* 2001;57:914.

Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, et al. Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of prostate: a preliminary report of 434 patients. *Urology* 1998;51:796-803.

Shinohara K, Connolly JA, Presti JC, Jr, et al. Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 to T4): preliminary results. *J Urol.* 1996;156:115-120.

Shipley WU, Lu JD, Pilepich MV, et al. Effecto of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequents androgen supression in randomized protocol RTOG 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1302-1310.

Shipley WU, Thames HD, Sandler HM et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multiinstitutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281:1598.

Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons comapred with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:3-12.

Shu HG, alee TT, Vigneault E, et al. Toxicity following high-dose three-dimensional conformal and intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 2001;57:102-107.

Simon RM. Cáncer. Principios y práctica de oncología: ensayos clínicos en cáncer. De Vita VT, Hellman S and Rosenberg SA. Ed. Panamericana (5ª edición) 1997.

Singh D, Febbo PG, Ross K et al. Gene expression correlates of clinical prostate caner behavior. *Cancer Cell* 2002;1:203-209.

Skuarchuk MW; Jackson A, Zelefsjy MJ, et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate caner (I): Multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:103-113.

Smith JR, Freije D, Carpten JD, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD et al . Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested bay a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371.

Snow PB, Smith DS and Catalona WJ. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. *J Urol* 1994; 152:1923.

Sohayda C. Extent of extracapsular extension: implications for planning for conformal radiotherapy and brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42 (Suppl.):132 Abstract 16.

Soloway M, Sharif R, Wajzman Z, et al. Radical prostatectomy alone vs radical prostatectomy preceded by androgen blockade in cT2b prostate cancer. 24 month results (Abstract). *J Urol* 1997;157 (Suppl):160.

Spry NA, Meffan PM, Christie DRH, et al. Orchiectomy prior to definitive radiotherapy for localized prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:1045-1053.

Stamey TA, Ferrari MK, Schmid HP. The value of serial prostate specific antigen determinations 5 years after radiotherapy: Steeply increasing values characterize 80% of patients. *J Urol* 1993;150:1856-1859.

Stamey TA, Yan G N, Hay R, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.

Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000;163:1155.

Steinberg G, Bales G, Brendler G, et al. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-1436.

Stephens LC, Hunter NR, Ang KK, et al. Development of apoptosis as a function of time and dose. *Radiat Res* 1993;135:75-80.

Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325-1332.

Stock RG, Ferrari AC, Stone NN, Does pelvic irradiation play a role in the management of prostate cancer? *Oncology* 1998;12:1467-1476.

Stock RG, Stone NN and Iannuzzi BA. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:267-272.

Stone NN, Ratnow ER and Stock RG. Prior transurethral resection does not increase morbidity following real-time ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. *Techniques in Urology* 2000;6:123-127.

Storey MR, Landgren RC, Cottone JL, et al. Transperineal 125 Iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5-year tumor control and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:565-570.

Storey MR, Pollack A, Zagars G, et al. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635-642.

Subir N, Ciezki LP, Cormack R, et al. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: Report of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1422-1430.

Surya BV, Provet J, Johanson KE, Brown J. Anastomotic strictures following radical prostatectomy: risk factors and management. *J Urol*. 1990;143:755-758.

Sylvester J, Blasko JC, Grimm PD, et al. Prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy combined with I125/Pd103 brachytherapy: Seattle's fifteen year outcome results. *Radiother Oncol* 2004;71(supplement2):S17.

Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;15:944-52.

Symon Zvi, Griffith KA, McLaughlin PW, et al. Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:384-390.

Syndikus I, Pickles T, Kostashuk E, et al. Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: Improved local control. *J Urol* 1996;155:1983-1986.

Takahashi S. Conformal radiotherapy. *Acta Radiol (Suppl)* 1965;1-142

Talcott JA, Rieker P and Clark JA et al. Patients reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of prospective cohort study. *J Clin Oncol* 1998;16:275-283.

Taylor JMG, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1212-1219.

Teh BS, Bastasch MD, Mai WY, et al. Predictors of extracapsular extension and its radial distance in prostate cancer: implications for IMRT, brachytherapy and surgery. *Cancer J* 2003;9:454-460.

Teh BS, Mai W, Uhl BM, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:705-712.

Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Terssler RJ et al. Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:193-200.

Thames H, Kuban D, Levy L, et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986-1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:929-943.

The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol* 1997;79:235.

Thompson I, Craeford E, Miller G, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic stage C adenocarcinoma of the prostate: initial evaluation of toxicity. *Proc Ann Meeting Soc Clin Oncol* 1992;11:1-212.

Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history untreated disease. *Urology* 1994;43 (Suppl.2):41-46.

Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (3):215-224.

Traspasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-1825.

Tunn UW. Neo-adjuvant hormonal therapy of prostate cancer. *Urol Res* 1997;25:57-62.
Turner SL, Adams K, Bull CA, et al. Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer. *Urology* 1999; 54:124-129.

Uchida T, Sanghui NT, Gardner TA, et al. Transrectal high/intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2bN0M0 localized prostate cancer in a preliminary report. *Urology* 2002;59:394-398.

Valicenti R, Lu J, Pilepich M, et al. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group Trials. *J Clin Oncol* 2000;18:2740-2746.

Valicenti RK, Choi E, Chen C, et al. Sildenafil citrate effectively reverses sexual dysfunction induced by three-dimensional conformal radiation therapy. *Urology* 2001;57:769-773.

Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al: Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high-risk pT3N0 prostate cancer: The importance of radiation dose. *Urology* 1998; 52:1034-1040.

Valicenti RK, Winter K, Cos JD, et al. RTOG 94-06: is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3d conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:614-620.

van der Kooy M, Pisansky TM, Cha SS, et al: Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy. *Urology* 1997; 49:65-70.

Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:553-561.

Vicini FA, Kini VR, Spencer W, et al. The role of androgen deprivation in the definitive management of clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:707-713.

Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, et al: Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999; 54:111–117.

Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. The correlation of serial prostate specific antigen measurements with clinical outcome after external beam radiation therapy of patients for prostate carcinoma *Cancer* 2000;88:2305-2318.

Villavicencio H, Millán F, Chechile G, et al. Factores pronóstico y tablas predictivas del cáncer de próstata no localizado que excluirían la realización de la prostatectomía radical. *Actas Urol Esp* 1998;22:581-591.

Wallner K, Lee H, Wasserman S, et al. Low risk of incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral resection of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:565-569.

Wallner K, Merrick G, True L, et al. ^{125}I vs ^{103}Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1297-1303.

Wallner K, Roy J and Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:449-453.

Walsh PC. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *J Urol.* 2000;164:242.

Walsh PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J Urol.* 2000;163:1802-1807.

Weider J, Schmidt J, Casola G, et al. Transrectal ultrasound-guided transperineal cryoablation in the treatment of prostate carcinoma: preliminary results. *J Urol.* 1995;154:435-441.

Wernicke AG, Pequignot E, DiEva K, et al. Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(suppl.):S274.

Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantations of iodine ^{125}I in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1972;108:918-920.

Willett CG, Zietman AL, Shipley WU, et al. The effect of pelvic radiation therapy on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1994;151:1579-1581.

Williams SG, Duchesne GM, Millar JL, et al. Both pretreatment prostate-specific antigen level and posttreatment biochemical failure are independent predictors of overall survival after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1082-1087.

Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Oncology* 1997;11:1133-1143. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(suppl.):S274.

Winter K, Grignon D, Pajal TF, et al. The need for central pathology tumor grading in prostate cancer using Radiation Oncology Group (RTOG) Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:219.

Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-T3 N0M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology* 1997;49 (Supp. 3A):65-66.

Wu JJ, King SC, Montana GS, et al. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;317-323;1995.

Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Pathologic changes in malignant carcinoma treated with high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1099-1106.

Xu J, Zheng SL, Komiya A, et al. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet* 2002;32:321-325.

Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, et al. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1085-1091.

Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Management of unfavorable locoregional prostate carcinoma with radiation and androgen ablation. *Cancer* 1997;80:764-765.

Zagars GK, Pollack A and von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997;79:1370.

Zagars GK, Pollack A, Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiation Oncol* 1997;44:213-221.

Zapatero A, García-Vicente F, Modolell I, et al. Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer dose-volume effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1343-1351.

Zeitlin S, Sherman J, Raboy A, et al. High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *J urol* 1998;160:91-96.

Zelevsky JM. Incorporating functional imaging with prostate brachytherapy (workshop). Joint Brachytherapy meeting GEC/ESTRO-GIac-ABS. Barcelona-13-15 May 2004.

Zelevsky JM, Mckee AB, Lee H, et al. Efficacy of oral sildenafil in patients with erectile dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 1999;53:775-778.

Zelevsky M, Yamada J, Fuks Z, et al. Comparison of 5-year outcomes between conformal LDR brachytherapy and high dose IMRT for patients with clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71(suppl. 2):S18.

Zelevsky MJ and Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:129-133.

Zelevsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, et al: Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:327-333.

Zelevsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460-8.

Zelevsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460-2468.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Wolfe T, et al. Locally advanced prostatic cancer: long-term toxicity outcomes after three-dimensional conformal radiation therapy –a dose escalation study. *Radiology* 1998;209:169-174.

Zelevsky MJ, Holliter T, Raben A, et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1266.

Zelevsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.

Zelevsky MJ, Lyass O, Fuks Z, et al. Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3380-3385.

Zhang Y, Kiel DP, Ellison RC, Schatzkin JF, Dorgan B, Kreger L, Cupples A and Felson T. Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study. *Am J Med* 2002;113:734-739.

Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, et al. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:287-292.

Zietman A, Thakral H, Wilson L, et al. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol*, 2001;166:1702-1706.

Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM et al. Androgen deprivation and radiation therapy: equencing studies using Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1067-1070.

Zietman AL, Shipley WU. Androgen deprivation and radiation therapy prostate cancer: the evolving case for combination therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:245-246.

Zietman AL, Zehr EM and Shipley WU. The long-term effect on PSA values of incidental prostatic irradiation in patients with pelvic malignancies other than prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1999;43:715-718.

Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, *et al.* Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol*. 1994;152:1850-1857.

Zippe CD, Kedia AW, Kedia K, *et al.* Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra). *Urology*. 1998;52:963-966.

Zlotta AR, Djavan B, Marberger M et al. Prostate specific antigen density of the transition zone: A new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997;157:1315.

