

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO
MÉDICO EN EL PRONÓSTICO DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA
INTERVENIDO
QUIRÚRGICAMENTE**

D^a. Cristina Chantada Tirado

TESIS DOCTORAL

Julio 2018

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Influencia del tratamiento médico en el pronóstico del cáncer de próstata intervenido quirúrgicamente”, realizada por Dña. Cristina Chantada Tirado, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 7 de julio de 2018.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que Dña. Cristina Chantada Tirado ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Influencia del tratamiento médico en el pronóstico del cáncer de próstata intervenido quirúrgicamente”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 7 de julio de 2018.

Fdo. Prof. Dra. Dña. María Fernanda Lorenzo Gómez.

A mi familia, en especial a mis padres y a mi hermana Paloma.

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mi Directora, Dra. Lorenzo Gómez por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar, por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	17
1.La próstata	19
1.1.Modelos anatómicos de la próstata	19
1.2.Relaciones anatómicas de la próstata	23
1.3.Influencia hormonal en la próstata	26
2.Cáncer de próstata	27
2.1.Historia natural del cáncer de próstata	27
2.2.Epidemiología del cáncer de próstata	29
2.3.Etiología y factores de riesgo	37
2.4.Diagnóstico del cáncer de próstata	48
2.4.1.Diagnóstico precoz	48
2.4.2.Tacto rectal	51
2.4.3.El antígeno prostático específico	53
2.4.4.Biopsia prostática	57
2.4.5.Diagnóstico por imagen	59
2.5.Pronóstico	64
3.Tratamiento del cáncer de próstata	68
3.1. Aspectos generales de las opciones de tratamiento del cáncer de próstata	68
3.1.1.Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo	70
3.1.2.Prostatectomía radical	72
3.1.2.1.Prostatectomía radical comparada con otras opciones de tratamiento	73
3.1.2.2.Complicaciones de la prostatectomía radical	77
3.1.3.Radioterapia y terapia radiofarmacéutica	83
3.1.3.1.Radioterapia de haz externo	83
3.1.3.2.Braquiterapia	88
3.1.3.3.Terapia radiofarmacéutica	89

3.1.3.4.Complicaciones de la radioterapia	89
3.1.3.5.Reducción de las complicaciones	90
3.1.3.6.Comparación de las complicaciones de la radioterapia y de la prostatectomía radical	91
3.1.4.Terapia hormonal y sus complicaciones	93
3.1.4.1.Acetato de abiraterona	93
3.1.4.2.Orquiectomía bilateral	93
3.1.4.3.Terapia con estrógenos	94
3.1.4.4.Terapia con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante	94
3.1.4.5.Terapia antiandrogénica	95
3.1.4.6.Terapia de privación androgénica	96
3.1.4.7.Terapia antisuiprarrenal	98
3.1.5.Opciones de tratamiento en evaluación clínica	98
3.1.5.1.Criocirugía	98
3.1.5.2.Terapia con haz de protones	99
3.1.5.3.Terapia hormonal neoadyuvante	99
3.1.5.4.Bicalutamida	99
3.2.Tratamiento del cáncer de próstata en estadio I	100
3.2.1.Información general	100
3.2.2.Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio I	101
3.2.2.1.Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo	101
3.2.2.2.Prostatectomía radical	101
3.2.2.3.Radioterapia de haz externo	105
3.2.2.4.Implante intersticial de radioisótopos	106
3.3. Tratamiento del cáncer de próstata en estadio II	108
3.3.1.Información general	118
3.3.2.Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio II	110
3.3.2.1.Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo	110

3.3.2.2.Prostatectomía radical	111
3.3.2.3.Radioterapia de haz externo con terapia hormonal o sin esta	115
3.3.2.4.Implante intersticial de radioisótopos	120
3.3.3.Opciones de tratamiento en evaluación clínica para el cáncer de próstata en estadio II	121
3.3.3.1.Criocirugía percutánea guiada por ecografía	121
3.3.3.2.Ecografía enfocada de alta intensidad	121
3.3.3.3.Radioterapia con haz de protones	122
3.3.3.4.Otros ensayos clínicos	122
3.4.Tratamiento del cáncer de próstata en estadio III	122
3.4.1.Información general	122
3.4.2.Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio III	123
3.4.2.1.Radioterapia de haz externo con terapia hormonal o sin esta	123
3.4.2.2.Manipulaciones hormonales (con radioterapia o sin esta)	128
3.4.2.3.Prostatectomía radical con radioterapia de haz externo o sin esta	132
3.4.2.4.Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo	133
3.4.3.Tratamiento de los síntomas	134
3.5. Tratamiento del cáncer de próstata en estadio IV	134
3.5.1.Información general	134
3.5.2.Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio IV	137
3.5.2.1.Manipulaciones hormonales	137
3.5.2.2.Manipulaciones hormonales con quimioterapia	147
3.5.2.3.Bisfosfonatos	147
3.5.2.4.Radioterapia de haz externo con terapia hormonal o sin esta	149
3.5.2.5.Radioterapia paliativa	151
3.5.2.6.Cirugía paliativa con resección transuretral de la próstata	15
3.5.2.7.Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo	151
3.5.3.Opciones de tratamiento en evaluación clínica para el cáncer de próstata en	152

estadio IV	
3.6. Tratamiento del cáncer de próstata recidivante	152
3.6.2.Terapia hormonal inmediata versus diferida	154
3.6.3.Terapia hormonal para la enfermedad recidivante	156
3.6.3.1.Monoterapia antiandrogénica sin esteroides versus castración quirúrgica o clínica	156
3.6.3.2.Terapia hormonal continua versus intermitente	157
3.6.3.3.Abordajes hormonales	158
3.6.3.4.Prevenición de metástasis óseas	163
3.6.4.Opciones de tratamiento para el cáncer de próstata recidivante	165
3.6.4.1.Quimioterapia para el cáncer de próstata resistente a las hormonas	166
3.6.4.2.Inmunoterapia	169
3.6.5.Terapia radiofarmacéutica	172
3.6.5.1.Radiación emisora de rayos α	172
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	173
III.MATERIAL Y MÉTODO	177
IV. RESULTADOS	183
Generalidades	185
1.Edad.	186
2.Índice de Masa Corporal (IMC).	187
3. Antígeno prostático (PSA)	188
4.Estadio Tumoral (T)	194
5.Volumen prostático.	200
6.Escore Gleason	201
7.Márgenes afectado de la pieza	208
8. Diagnósticos Secundarios	212
9.Tiempo de seguimiento en meses.	273
V. DISCUSION	311

VI.CONCLUSIONES	325
VII.BIBLIOGRAFÍA	329
VIII.ANEXOS	361
Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto	363
Anexo 2.Listado de tablas	365
Anexo 3.Listado de figuras	367

I.INTRODUCCIÓN

1.La próstata

1.1.Modelos anatómicos de la próstata

La próstata es un órgano glandular del aparato genitourinario masculino que se localiza anterior al recto, a la salida de la vejiga urinaria. Es una glándula sexual accesoria que rodea a la uretra en la base de la vejiga y forma parte del sistema reproductivo del hombre (1, 2). Produce una serie de secreciones que representan el principal compuesto (aproximadamente un 30%) del plasma seminal del eyaculado humano. De hecho la próstata, junto con las vesículas seminales, son los órganos sexuales secundarios más importantes en el varón. Su función principal es la secreción del líquido seminal, cuya utilidad primordial se centra en el transporte de los espermatozoides y la mejora de su supervivencia, facilitando con ello la fertilidad.

Una próstata sana tiene aproximadamente 3 cm de longitud, y pesa unos 20 gramos. Consta de una porción glandular que representa $\frac{2}{3}$ de su volumen y una parte fibromuscular que representa el tercio restante (1, 2). El crecimiento y desarrollo de la próstata es dependiente del estímulo androgénico, fundamentalmente de la testosterona producida en los testículos (1).

Vamos a conocer más profundamente la anatomía de la próstata sana y normal, para posteriormente poder comprender mejor los cambios y alteraciones que sufre dicha glándula, y que pueden desembocar en el tema que nos atañe, el cáncer de próstata (1).

Embriológicamente, la próstata tiene su origen en el seno urogenital en su trayecto pelviano, por debajo de la desembocadura de los conductos de Wolff. A partir del tercer mes y gracias al estímulo hormonal androgénico, las yemas epiteliales comienzan a separarse de la cara posterior del seno urogenital a un lado y a otro del veru montanum y se unen al mesénquima adyacente para formar la próstata, bien diferenciada e individualizada, visible y distinguible incluso ya a partir del cuarto mes (figura 1) (1).

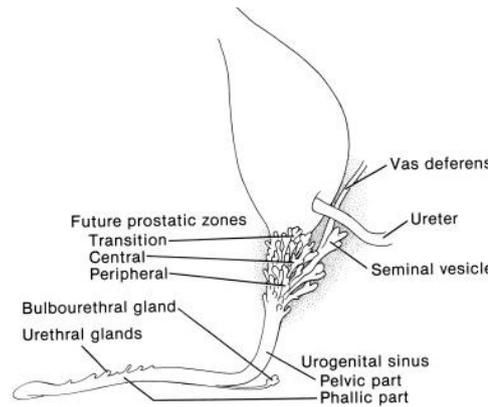


Figura 1. Desarrollo embriológico de la próstata. (Tomado de Larsen WJ. Human embryology. New York: Churchill Livingstone; 1997) (3).

La primera descripción de la anatomía lobar de la próstata fue publicada por Lowsley en 1912, basándose en el estudio de glándulas embrionarias y fetales (4). Posteriormente Huggins y Webster en 1948 describieron la existencia de un lóbulo posterior como el lugar de origen más frecuente del cáncer de próstata (5).

MODELO DE GIL VERNET (6)

En 1953, basándose en cortes histológicos de próstatas de diversos individuos de diferentes edades (fetales, infantiles y adultas) Gil Vernet propone su modelo de la anatomía de la próstata y apuesta por la no homogeneidad de esta glándula, abogando por la división de la próstata en tres zonas, según el nivel de la desembocadura de los conductos glandulares en la uretra: próstata craneal (subdividida a su vez en dos lóbulos), próstata caudal y próstata intermedia.

En su modelo, las glándulas intraesfintéricas de Albarrán están contenidas en el esfínter interno a lo largo de la porción superior de la uretra. Las glándulas extraesfintéricas se dividen en dos lóbulos laterales infraesfintéricos y en un lóbulo medio (6).

MODELO DE MCNEAL (7, 8)

Posteriormente al trabajo de Gil Vernet, McNeal presenta otro modelo de anatomía zonal de la próstata, aceptado internacionalmente en la actualidad como modelo de próstata estándar.

La división del modelo de McNeal se basa en la distinta apariencia citológica e histoquímica de cada una de las zonas glandulares. Así, su modelo anatómico divide a la glándula en cinco zonas:

- Zona Periférica.
- Zona Transicional.
- Zona Central.
- Estroma fibromuscular anterior.
- Zona de las glándulas periuretrales.

En este modelo se caracteriza también la uretra, que presenta una angulación de unos 35 grados 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 veru muntanum queda incluido en la uretra distal (7, 8).

Los modelos de Gil Vernet y de McNeal no son del todo opuestos ni diferentes, y mantienen un cierto paralelismo (9). En ambos modelos se considera al veru montanum como el centro de gravedad de la próstata, erigiéndose como el vértice del ángulo (de unos 145°) formado por la uretra proximal y la uretra distal (1).

Continuamos con el modelo de McNeal. Éste realiza una subdivisión de la próstata en dos partes (7, 8):

- Parte no glandular.
- Parte glandular.

La parte no glandular representa un tercio de la glándula y está formada por el estroma fibromuscular, el cual está localizado en la parte anterior a la uretra prostática y es el lugar

de inserción de las fibras musculares del esfínter estriado. Los dos tercios restantes de la próstata se corresponden con la parte glandular que se localiza posterior y lateral a la uretra. En esta parte glandular, por cada cinco unidades epiteliales existe una unidad estromal. Esta particular conformación tiene el objetivo de que el estroma debe comprimir el epitelio glandular en el momento de la eyaculación para secretar su contenido a la luz de la glándula. El modelo de McNeal se esquematiza en la figura 2.

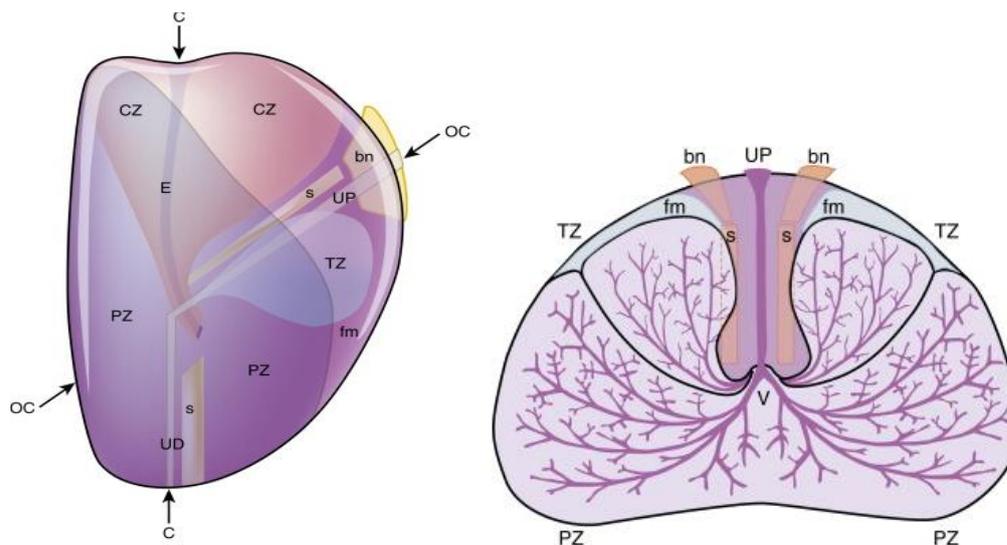


Figura 2. Topografía prostática según el modelo de McNeal.

1. Corte sagital. Leyenda: UD: Uretra distal, UP: Uretra proximal, E: Conductos eyaculadores, bn: Cuello vesical, fm: Estroma fibromuscular anterior, s: Esfínter periprostático distal, CZ: Zona central, PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional.

2. Corte transversal. Leyenda: PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional, UP: Glándulas periuretrales, V: Verumontanum, s: Esfínter preprostático, bn: Cuello vesical (De McNeal JE, Bostwick DG: *Anatomy of the prostate: implications for disease*. In: Bostwick DG, ed. *Pathology of the Prostate*. New York, Churchill Livingstone, 1990; 2 (3)).

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

- La vía simpática a través de las raíces espinales de D10-L1.
- La vía parasimpática a partir de las raíces nerviosas sacras S2-S4.
- La inervación somática desde S2-S4 a través de los nervios pudendos (7, 8).

La principal inervación prostática llega vía simpática (adrenérgica), aunque la vía colinérgica (vía parasimpática) y las vías no adrenérgicas no colinérgicas también están implicadas (7, 8).

La principal función del epitelio prostático es la producción del líquido prostático, constituido mayoritariamente por una glicoproteína (PSA) que es imprescindible para mantener el semen con el grado de viscosidad adecuado. En condiciones normales sólo un mínimo porcentaje del PSA total producido (aproximadamente el 0.1%) es absorbido a través de las células basales y pasa a la sangre periférica (2, 10-12).

La próstata es un órgano andrógeno-dependiente, lo cual quiere decir que las acciones de esta glándula, están mediadas por la interacción entre el receptor androgénico y los andrógenos que viajan por el torrente sanguíneo (12). El receptor androgénico es miembro de una superfamilia de factores de transcripción nuclear dependiente de su ligando (andrógenos) que median la acción de hormonas esteroideas y tiroideas. Este receptor está situado en el cromosoma X (13, 14) y consta de tres sectores diferentes:

- Sector para activación de respuestas gen-específicas, que controla la actividad transcripcional desde el núcleo.
- Otro sector para la unión específica del ADN.
- Y un último sector de unión hormono-específica a los andrógenos (13, 14).

1.2.Relaciones anatómicas de la próstata

La próstata tiene forma de pirámide invertida, con una base que se encuentra en contacto con el cuello vesical y un vértice, también denominado "ápex", que contacta con el esfínter uretral estriado. La superficie posterior de la misma es relativamente plana, ligeramente deprimida en su zona media por su marcado carácter bilobulado. Esta superficie limita posteriormente con la ampolla rectal a través de una doble capa serosa denominada "fascia de Denonvilliers". Más lateralmente, la glándula descansa sobre las proyecciones anteriores del complejo muscular del elevador del ano conformadas por los vientres musculares de los músculos pubococígeos, que junto a los vientres puborrectales e iliococígeos se imbrican con los músculos obturadores internos sobre las paredes laterales de la pelvis a cada lado. Esta situación de "protección anatómica" en la

pelvis menor del varón, proporcionada por la musculatura del elevador inferolateralmente y las estructuras óseas púbicas anterosuperiormente, hacen complejo el abordaje quirúrgico de la glándula (15).

El plexo prostático dorsal de Santorini se sustenta arquitecturalmente sobre la fascia periprostática, una capa derivada embriológicamente del mesodermo. Este plexo venoso descansa principalmente sobre el estroma fibromuscular anterior en la zona de la superficie prostática anterior, pero sus ramificaciones laterales pueden hacerlo sobre las facetas dorsales de la glándula, de forma más marcada en los casos de mayor volumen glandular (16). La reflexión anterolateral de la fascia periprostática determina la fascia endopélvica o fascia pélvica lateral, separada por escasos milímetros del estrato más externo del tejido conjuntivo retroperitoneal. Esta última se continúa lateralmente cubriendo los vientres del pubococcígeo a ambos lados, para colocarse posteriormente sobre la superficie interna de los músculos obturadores internos, denominándose a este nivel "fascia del obturador" (15).

Las glándulas bulbouretrales de Cowper se sitúan craneales a la situación de la membrana perineal, considerada como capa inferior del diafragma urogenital. Los vasos y los nervios pudendos pasan a través del conducto o canal de Alcock, manteniendo una posición ligeramente inferior y lateral con respecto a la ubicación del complejo esfinteriano estriado. Todas estas relaciones se esquematizan en la figura 3.

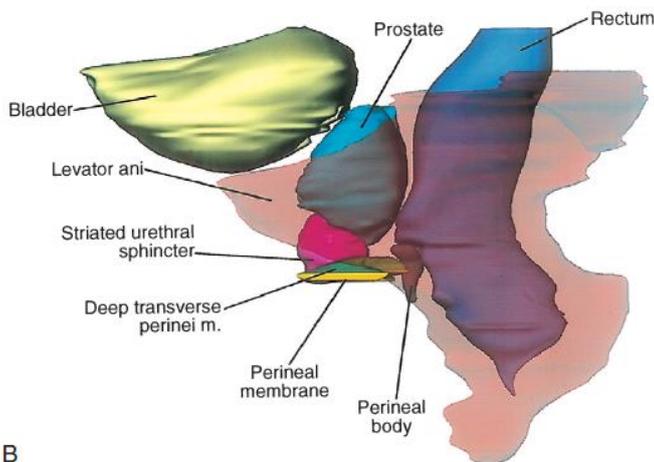


Figura 3. Relaciones topográficas de la próstata (17) (3).

ANATOMÍA ARTERIAL Y VENOSA PROSTÁTICA

Las venas de la próstata desembocan en el plexo de Santorini, y su conocimiento es importante para evitar el sangrado a la hora de la exposición de la uretra membranosa y del vértice de la próstata. La vena dorsal profunda del pene se ubica debajo de la fascia de Buck entre los cuerpos cavernosos y penetra en el diafragma urogenital para dividirse en tres ramas principales: la rama superficial y los plexos venosos laterales derecho e izquierdo (Reiner y Walsh, 1979). La rama superficial, que viaja entre los ligamentos puboprostáticos, es la vena localizada centralmente y que cubre el cuello de la vejiga y la próstata. Esta vena es fácilmente visualizada en las operaciones retropúbicas y sus ramas se comunican a través de las ramas de la propia vejiga y de la fascia endopélvica. La rama superficial se encuentra fuera de la fascia prostática anterior.

El tronco común y los plexos venosos laterales están cubiertos y ocultos por las fascias prostática y endopélvica. Los plexos venosos laterales discurren posterolateralmente y se comunican libremente con el pudendo, el obturador y los plexos vesicales. Cerca de los ligamentos pubo-prostáticos, pequeñas ramas del plexo lateral a menudo penetran en la musculatura de la pared lateral pélvica y se comunican con la vena pudenda interna. El plexo lateral interconecta con otros sistemas venosos para formar la vena vesical inferior, que desemboca en la vena ilíaca interna. Debido a que este complejo de venas y plexos (representados en la figura 4) se anastomosan libremente, cualquier laceración de estas friables estructuras puede dar lugar a hemorragias importantes (Reiner y Walsh, 1979).

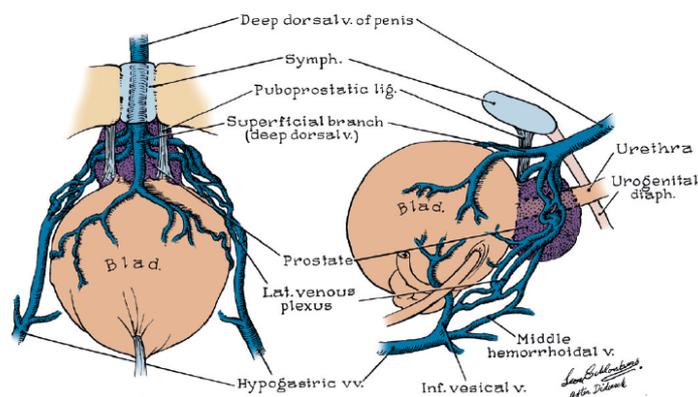


Figura 4. Plexos venosos de la próstata (18), (3)

1.3.Influencia hormonal en la próstata

Las hormonas regulan la influencia del estroma sobre el epitelio glandular (12). La que tiene mayor importancia es la testosterona, y ejerce su acción por un mecanismo de difusión por la membrana. Actúa sin canales específicos sobre el receptor androgénico, y no lo hace directamente sino a través de su metabolito activo, la dihidrotestosterona (DHT) (13, 19). Para la conversión de testosterona en DHT es necesaria la 5-alfa reductasa. Ésta es una isoenzima que se produce mayoritariamente en el estroma prostático y en menor cantidad en las células basales del epitelio (12).

Otras sustancias mediadoras de segunda importancia son los estrógenos, que pueden ser aromatizados a andrógenos en una reacción metabólica irreversible. Podemos encontrar dos tipos de receptores estrogénicos en la glándula prostática:

- Los receptores alfa: únicamente presentes en el estroma.

- Los receptores beta: presentes en las células secretoras luminales del epitelio (13).

Ésta es parte de la génesis de la Hiperplasia Prostática Benigna (HBP), pero también lo será del Adenocarcinoma de próstata (12).

Y por último, el tercer grupo de mediadores son los factores de crecimiento, que interaccionan con receptores específicos. Los factores de crecimiento intervienen en el efecto mitogénico de los andrógenos en el crecimiento prostático. Estos factores son péptidos solubles que actúan en la próstata sana de forma autocrina (epitelial), que es la vía secundaria en el tejido normal prostático pero que se convierte en la vía principal en el caso del cáncer de próstata. De hecho actúan de forma paracrina (estromal, que es la vía principal en el tejido normal) iniciando una compleja cascada de eventos (fosforilación, disociación de proteínas, dimerización o alteración de la transcripción a genes específicos....) (13, 19).

En cuanto a su función como glándula, la próstata secreta varias proteínas: fosfatasa ácida, seminina, activador de plasminógeno y antígeno prostático específico (PSA) (2, 12).

El PSA es una serin-proteasa cuya función fisiológica es disolver el semen coagulado, fenómeno que aparece por acción de las proteínas de las vesículas seminales a los pocos minutos de la eyaculación. Un aumento de su concentración en sangre se correlaciona frecuentemente con un crecimiento anormal de la glándula, por lo cual el PSA es el marcador más importante, hasta la fecha, para la detección del cáncer de próstata (2, 12). El PSA también existe en el suero en forma libre (PSA libre) o unido a inhibidores de proteasas (principalmente α -1 antiqumiotripsina) (2, 10, 12).

2.Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una malignización del tejido prostático, de lento desarrollo, que se caracteriza por un desequilibrio entre los fenómenos de división y muerte celular de las células prostáticas (20). Se desarrolla en un 90% de las ocasiones en la zona periférica, y en el otro 10% en la zona transicional o en la zona central (21).

Más del 90% de los casos de cáncer de próstata son adenocarcinomas que provienen de las células epiteliales secretoras. Estas contienen receptores de andrógenos en su superficie, por lo tanto es un tipo de tumor andrógeno-dependiente (20).

2.1.Historia natural del cáncer de próstata

La historia natural del cáncer de próstata sigue siendo un tema controvertido en la actualidad, debido a la heterogeneidad observada en su evolución y progresión tras el diagnóstico, y debido a las diferencias observadas en su prevalencia. Los estudios que han llegado a conclusiones más firmes han sido los realizados basándose en el análisis de tratamiento conservador-observacional o estudios de vigilancia activa y los estudios realizados en piezas quirúrgicas y de autopsia.

Una vez diagnosticado el cáncer de próstata, su progresión es particularmente lenta. En los casos de enfermedad metastásica, la supresión hormonal consigue controlar la enfermedad una media de 2 a 4 años, hasta que la enfermedad recidiva, y vuelve a progresar, momento desde el cual la media de supervivencia es de 1-2 años (22).

En los casos de enfermedad localizada la progresión de la enfermedad es mucho más lenta y la forma de manifestarse clínicamente es muy heterogénea. Esto es debido a la diversidad de líneas celulares implicadas, cada una con su propio ritmo de progresión y agresividad, lo que da lugar a diversos comportamientos clínicos.

Sin embargo, distintos estudios realizados concluyen que existen diferentes factores (como el grado de diferenciación celular o el volumen tumoral) que ayudan a predecir el comportamiento de la enfermedad y la supervivencia de la misma. Chodak y Albertsen demostraron que los cánceres prostáticos bien diferenciados tienen una supervivencia mucho mayor que aquellos con líneas celulares menos diferenciadas y más agresivas (7, 23).

Otros autores como Stamey o McNeal, a partir de sus estudios en piezas de prostatectomía y en autopsias, relacionaron el volumen tumoral, el grado histológico y la agresividad tumoral, demostrando que a mayor volumen tumoral mayor es el grado de indiferenciación del tumor con lo que mayor es la probabilidad de enfermedad extraprostática (y la consiguiente menor supervivencia) (24, 25).

Por lo tanto, podemos resumir afirmando que en el cáncer prostático existen distintas líneas celulares que dan lugar a diversos tipos de crecimiento, progresiones y supervivencia. Hay líneas que presentan un crecimiento lento, con escasas posibilidades de progresión y tasas de supervivencia superiores a los 10 años, mientras que otras tienen un índice de crecimiento más rápido y son más agresivas. Por ello, los tumores formados por células con lento crecimiento y más diferenciados no se beneficiarían de un diagnóstico precoz, a diferencia de aquellos más voluminosos e indiferenciados en los que sí existe el beneficio de un diagnóstico y tratamientos precoces (26).

El ciclo celular se realiza de una manera especial en las células prostáticas. La mitosis es dependiente de los andrógenos (en especial de la DHT) y de los factores de crecimiento, excepto del TGF- β , que es antagonista del crecimiento en condiciones normales. En el estroma prostático, el complejo receptor androgénico-dihidrotestosterona activa la secreción de factores de crecimiento, que llegan hasta el epitelio e inician los procesos de proliferación y supervivencia de las células epiteliales secretoras (27). A partir de ahí los

distintos factores de crecimiento activan cascadas de activación o de inhibición. Cuando se desarrolla el cáncer, las implicadas son las proteínas y los genes a favor de la perpetuación de éste (28).

En condiciones normales la función vital del epitelio glandular prostático es secretar PSA, pero cuando existe una malignización se desarrollará una vía aberrante de producción de los mismos factores de crecimiento, de modo autocrino y siempre a favor del crecimiento del tumor. El tumor utilizará la DHT disponible y será capaz de retroalimentarse en forma autocrina con factores de crecimiento y con otras sustancias como andrógenos suprarrenales, estrógenos y progesterona, que antes eran de menor importancia que la DHT.

En otras palabras, cuando ocurre la transformación a cáncer, los mecanismos paracrinos de acción en el receptor androgénico son reemplazados por un mecanismo autocrino, siendo las células cáncerosas cada vez menos dependientes de los factores celulares estromales (28-30).

2.2.Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer es una de las enfermedades con mayores tasas de mortalidad en el mundo, principalmente en países en desarrollo (OMS, 2008). Se han estimado los fallecimientos secundarios a esta causa en aproximadamente unos 12.7 millones, cifra en aumento con el paso de los años a medida que se incrementa el número de nuevos casos de cáncer (OMS, 2008). El cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte entre las mujeres, representa el 23% del total de casos de cáncer y el 14% de las muertes por dicha patología. El cáncer de pulmón es el principal tumor en los hombres, representando el 17% del total de nuevos casos de cáncer y el 23% de las muertes totales por cáncer (OMS, 2008)

Se prevé que a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45% entre 2007 y 2030 (pasará de 7,9 millones a 11,5 millones de defunciones), debido en parte al crecimiento demográfico y por otro lado, a causa del envejecimiento de la población. Y así mismo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11,3 millones en 2007 a

15,5 millones en 2030 (31). (OMS, 2008).

En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares (32). Pero así mismo, datos epidemiológicos de la última década muestran el comienzo de esta tendencia también en el mundo menos desarrollado (países «en transición» y países de ingresos medios), por ejemplo en América del Sur y en Asia (33-35).

El cáncer de pulmón es responsable del mayor número de fallecimientos, por encima de cualquier otro tipo de cáncer, y se prevé un aumento de esta tendencia hasta 2030 sino se consigue más control del hábito tabáquico de la población. El cáncer de próstata constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones (36).

Algunos tipos de cáncer, como los de próstata, mama y cólon, son más frecuentes en los países desarrollados (37). Otros tipos de cáncer, como los de hígado, estómago y cuello uterino, son más frecuentes en los países en desarrollo (OMS, 2008).

Según la OMS, hasta el 2008, tanto el cáncer de pulmón como el cáncer de próstata están a la cabeza de la incidencia de cánceres en hombres a nivel mundial, y con respecto a las mujeres la mayor incidencia pertenece al cáncer de mama y al cáncer de cuello de útero. El cáncer de próstata representa en el mundo la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre, siendo probablemente la enfermedad oncológica más prevalente. De hecho, en la actualidad es la neoplasia visceral más frecuente en el varón. En Estados Unidos es la segunda neoplasia con mayor mortalidad, por detrás del cáncer de pulmón y por delante del cáncer colorrectal (32, 37-39).

En el año 2030, el 19,6% de la población mundial será mayor de 65 años, y se conoce actualmente que la probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata para los varones de 60 años es del 15%, lo que nos da una idea de la dimensión que alcanzará esta enfermedad en un futuro próximo (26).

En España se diagnostican unos 13.300 casos anuales de cáncer de próstata, lo que representa el 13,6% de los tumores entre los hombres. Aunque la incidencia en España en comparación con el resto de países desarrollados se puede considerar baja, la tendencia observada en su incidencia es progresivamente mayor, sobre todo desde principios de los años 90.

En Europa el cáncer de próstata tiene una incidencia en autopsias del 30%, una incidencia de detección casual del 12%, una incidencia cuando ya hay manifestaciones clínicas del 4% y una mortalidad específica del 2% (13, 40, 41).

El cáncer de próstata, con exclusión del cáncer superficial de piel, es el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres americanos (42). Es considerado como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, después del cáncer de pulmón. Según la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al cáncer de próstata.

Estas cifras representan el 23% de todos los cánceres diagnosticados en hombres y el 12% de todas las muertes cáncer-dependientes en varones (43).

Su incidencia aumenta alrededor de un 3% anualmente (44), y como consecuencia directa aumenta también su mortalidad. En los pasados 12 años la incidencia del cáncer de próstata se incrementó en un 50%, y las muertes por esta causa aumentaron un 40% (45).

Las tendencias de la mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente de un país a otro en el mundo industrializado (46). La mortalidad por cáncer prostático se ha reducido en Estados Unidos, Austria (47), Reino Unido y Francia, mientras que la supervivencia a los 5 años ha aumentado en Suecia, debido probablemente a un incremento de la actividad diagnóstica y a una mayor detección de tumores no mortales (48, 49). Este descenso de la mortalidad observado en los Estados Unidos se atribuye a menudo a la política de cribado agresivo, adoptada hoy en día de forma generalizada, aunque aun no hay una prueba absoluta de que el cribado mediante el antígeno prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad por cáncer de próstata (50).

A pesar de la importante morbilidad y mortalidad del cáncer de próstata, su etiología es aún mayoritariamente desconocida. Es una enfermedad heterogénea, con una historia natural difícil de predecir (51, 52). Conocer ciertos aspectos de su epidemiología, como la disociación entre incidencia y prevalencia, las grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a incidencia y mortalidad, la influencia ambiental, etc... son fundamentales para poder identificar agentes inductores, promotores o protectores de este tipo de neoplasia, así como para definir estrategias preventivas y plantear posibles opciones terapéuticas (51).

Incidencia

La incidencia del cáncer de próstata ha cambiado de forma significativa en las últimas décadas. Entre los posibles factores que han provocado un aumento de la incidencia del cáncer de próstata destacan:

- Envejecimiento de la población y aumento de la esperanza de vida. Ya que el cáncer de próstata sigue una relación directa con la edad, un aumento en la esperanza de vida de los varones de nuestra población condiciona el aumento de la aparición y diagnóstico de tumores prostáticos. El cáncer de próstata se da con mayor frecuencia en hombres mayores, ya que la próstata sigue creciendo durante la mayor parte de la vida de un hombre. De hecho, a partir de los 60 años se produce una condición inocua llamada próstata "agrandada" o hipertrofia prostática benigna (HBP), mucho más común que el cáncer de próstata (50).
- El cáncer de próstata es un tipo de cáncer que crece lentamente. Cuando se desarrolla muy a finales de la vida, fenómeno que se produce en un alto porcentaje de casos, la repercusión de la enfermedad puede ser mínima, aumentando su incidencia. De hecho, muchos hombres con cáncer de próstata mueren con el tiempo de causas no relacionadas con el cáncer de próstata per sé (50).
- Disminución de otras causas de mortalidad.
- Mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen. Se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos, más efectivos y eficaces, que hacen que tumores que no se habrían diagnosticado en el pasado sean evidenciados en la actualidad. Es el caso de la ecografía transrectal (asociada a la aparición de nuevos elementos de imagen como el doppler o el contraste sonográfico), de los protocolos de biopsia prostática ecodirigida y de la determinación de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) para un diagnóstico precoz, junto con el desarrollo y el conocimiento de nuevas formas moleculares de este antígeno (50).

- Programas de detección precoz del cáncer de próstata, junto con una mayor educación sanitaria y la existencia de una mayor información a las personas y/o familiares con mayor riesgo. La población está cada vez más involucrada y concienciada del mantenimiento de su salud y su calidad de vida, aumentando sus controles, analíticas y revisiones médicas, y aumentando su periodicidad (51, 52). Concretamente, los varones están teniendo con el paso de los años comportamientos más saludables, aumentando su esperanza de vida y sus controles vitales periódicos, que posibilitan las detecciones precoces de los tumores prostáticos.
- Aumento de las intervenciones quirúrgicas realizadas sobre enfermedades benignas de la próstata, como la hiperplasia prostática benigna (resección transuretral...), con el consiguiente aumento del diagnóstico incidental de cáncer en estadio precoz (51, 52).

Esta tendencia al aumento de la incidencia del cáncer de próstata es independiente de la edad y del nivel socioeconómico. El cáncer de próstata tiene una gran variabilidad en su incidencia, según países y poblaciones étnicas, siendo mayor en regiones occidentales desarrolladas con respecto a otras en vías de desarrollo (53). Este fenómeno plantea la hipótesis de que puedan existir factores ambientales implicados directamente en la etiología de la enfermedad.

Existen un gran número de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos (programa SEER) que confirman el hecho de que la incidencia del cáncer de próstata es mayor en varones afro-americanos que en varones de raza blanca. Por ejemplificar esto, en la población menor de 65 años la incidencia de la enfermedad en varones blancos-americanos se sitúa en 45/100.000, siendo de 81/100.000 nuevos casos en los afro-americanos (54). El riesgo calculado para que una persona desarrolle un cáncer clínicamente evidenciable a lo largo la vida fue del 8.7 % para hombres blancos y del 9.4 % para hombres negros (estudio del National Cancer Institute Surveillance en su Epidemiology and End Results (SEER) (1984-86) (51, 52)).

El riesgo estimado de fallecer por cáncer se calculó en aproximadamente un 3 % (54). En Estados Unidos un hombre es diagnosticado de cáncer de próstata cada 3 minutos, y una muerte como consecuencia de esta enfermedad se estima que ocurre cada 15 minutos (35).

No obstante, estas son las estadísticas de los Estados Unidos. No podemos generalizar estos datos ni aplicarlos a nuestra población, ya que la incidencia del cáncer de próstata es diferente en cada país, y dentro incluso de cada nación existen discordancias igualmente, debido a factores como puede ser la raza. Por ejemplo, si tomamos como referencia el factor de riesgo edad, a igual añosidad la incidencia de este tipo de tumor en americanos es un 50% mayor en la raza negra que en la blanca (34, 55).

Como hemos mencionado, estas estadísticas se basan en datos americanos. En Europa no se han realizado registros tan uniformes, aunque ciertamente se puede afirmar que el comportamiento de la enfermedad es similar: crecimiento moderado de la incidencia desde 1975 hasta 1986, y aumento significativo de ésta desde entonces hasta la actualidad, habiéndose convertido el cáncer de próstata en uno de los cánceres más frecuentes en el varón europeo (56).

Un dato sorprendente es el aumento de las tasas de mortalidad, lo que sugiere que el aumento de la incidencia no sea causa sólo de un diagnóstico casual o precoz, sino que pueda también tener que ver con factores o patrones implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Ya que aún no conocemos la causa exacta de este tipo de cáncer, no sabemos si es posible prevenir muchos casos de esta enfermedad o hay factores de riesgo que están fuera de nuestro control preventivo (57). De hecho, las estrategias para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata son la prevención primaria, el diagnóstico precoz y los avances y mejoras en las diferentes alternativas de tratamiento con intención curativa en estadios precoces. De esta manera, se ha conseguido disminuir el índice de mortalidad ajustado por edad en Estados Unidos en un 15% (58).

Estadísticas uro-oncológicas realizadas en España (1993) arrojan datos que refieren que en nuestro país la incidencia ronda el 22.8%, mientras que la media de otros países estaría en un 44.75% (59).

Prevalencia

La prevalencia del cáncer de próstata, definida como la proporción de hombres asintomáticos con cáncer clínicamente detectable, incluye todos los cánceres que son detectables con los métodos de cribado actualmente disponibles, pero no incluye los cánceres histológicos clínicamente indetectables. Así pues, la verdadera prevalencia del cáncer de próstata se desconoce, aunque la American Cancer Society estima en el 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en la población asintomática.

Estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida del 9,5% y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% (7). Ahora bien, la demostración histológica del cáncer de próstata no implica la presencia de manifestaciones clínicas ni la progresión de la enfermedad.

Una de las particularidades del cáncer de próstata es la disociación existente entre su prevalencia y su incidencia. Hasta hace unos años, se tenía la creencia de que aunque existían diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre las diferentes zonas geográficas y razas, las tasas de prevalencia eran similares (60, 61). Sin embargo, estudios de prevalencia en autopsias realizados en los últimos años, con igual metodología en razas y latitudes, aportan resultados de prevalencia muy diferentes. Sakr y cols. demostraron en su estudio que la prevalencia de cáncer histológico en varones afro-americanos, con independencia del grupo de edad, siempre fue más elevada con respecto a aquellos de raza blanca. De la misma manera, otros estudios realizados en China ponen de manifiesto un aumento del cáncer histológico con la edad, pero su frecuencia es significativamente menor que la mostrada en el varón caucásico mediterráneo y en el caucásico americano y afro-americano (60, 61).

Prevalencia del cáncer de Próstata. Cáncer de próstata subclínico

Se han encontrado signos histológicos de cáncer de próstata en el 42% de pacientes fallecidos por otras causas. Estos datos nos hacen concluir que un escaso porcentaje de pacientes con células cancerosas en la glándula presentarán manifestaciones clínicas (7, 62, 63).

Además, el cáncer de próstata tiene un crecimiento relativamente lento (tiempo de duplicación de 2 a 4 años en tumores confinados en la glándula). Existen así tumores de bajo grado, con pequeño volumen neoplásico y no invasores, que presentarán un riesgo escaso para la salud y para la vida del huésped.

La prevalencia del cáncer de próstata clínicamente detectable no ha aumentado en los últimos años, lo que refuerza el supuesto de que la mayoría de los pacientes con cánceres histológicos y/o latentes no desarrollarán una enfermedad clínicamente objetivable.

Con todo ello podemos definir el cáncer de próstata insignificante o indolente como:

- Tumor limitado al órgano.
- Volumen tumoral inferior a 0,5 cc.
- Signos favorables en la biopsia (Gleason < 6 y sin Gleason 4-5, menos de 3 cilindros afectos y ningún cilindro con más del 50% de afectación) (64).

Autores como Epstein y Goto estiman una prevalencia de cáncer indolente del 95% y 75%, respectivamente (65, 66). Kattan también publicó un nomograma como modelo estadístico para predecir la presencia de cáncer indolente a partir de variables clínicas como el PSA, volumen prostático determinado por ecografía, estadio clínico y hallazgos en la biopsia prostática (Gleason, número y porcentaje de cilindros afectos, longitud total del cáncer en todos los cilindros y longitud total del tejido no canceroso) (67).

La necesidad de diagnosticar estos cánceres subclínicos es un gran reto para la Urología actual. Pero es muy difícil delimitar con certeza el potencial biológico del cáncer histológicamente detectable, ya que la biopsia prostática tiene sus limitaciones y podría subestimarlos.

En otras palabras, el desafío real de la Urología en nuestros días es ser capaces de discriminar y detectar (con los medios diagnósticos disponibles en la actualidad) los cánceres localizados, agresivos y sintomáticos, en los que es posible modificar la historia natural de la enfermedad con un tratamiento local definitivo, de aquellos tumores subclínicos y poco agresivos que no precisarán tratamiento (64).

Con el fin de intentar salvar las limitaciones diagnósticas, aparecieron varios modelos predictivos basados en parámetros diagnósticos estándar. Nomogramas como el de Kattan podrían ser de ayuda en cuanto a discriminar este tipo de tumores y a elaborar una estrategia terapéutica adecuada.

2.3.Etiología y factores de riesgo

Como hemos mencionado, no conocemos las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata. Sin embargo, se conocen ciertos factores o determinadas situaciones que condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad (68). Por ejemplo, tener antecedentes familiares de cáncer prostático, edad avanzada, la cultura occidental, o la raza afro-americana son situaciones de riesgo para desarrollar un cáncer prostático (69).

Los tres factores de riesgo más conocidos y con evidencias más sólidas disponibles son (53):

- El aumento de edad.
- El origen étnico.
- La herencia.

Vamos a detenernos brevemente en cada una de ellos, para ver su implicación y/o relación con el cáncer de próstata.

Edad

La edad es un factor principal. Como ya se ha comentado previamente, la prevalencia del cáncer prostático, en la forma que sea (latente o clínica), aumenta en relación directamente proporcional con la edad, de forma más rápida que pueda ocurrir en cualquier otro tipo de cáncer. Menos de un 1% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años (69). Datos derivados de estudios de autopsia muestran que entre el 30% y el 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 (7, 53).

Hormonas

El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente. Estudios con animales han demostrado una alta incidencia de tumores inducidos in vivo a causa de un tratamiento crónico a base de testosterona.

Esta relación con los andrógenos, está sustentada también en otros hallazgos. El cáncer de próstata es raro en pacientes con deprivación androgénica (hombres castrados antes de la pubertad). Distintos tipos de estudios han demostrado esta dependencia, existiendo por ejemplo una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y el desarrollo del cáncer prostático (70).

El mecanismo por el cual los andrógenos favorecen el desarrollo del cáncer de próstata parece encontrarse en la capacidad anabolizante, como hemos explicado en las bases moleculares del cáncer de próstata, a través del aumento de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis (71).

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

También se ha observado una fuerte relación entre los niveles de IGF-I (*Insuline-like*

Growth Factor I) y el cáncer de próstata, ya que este factor de crecimiento actúa estimulando la actividad mitógena de las células epiteliales prostáticas. Pero por otro lado, los niveles de IGF-II están inversamente relacionados con el desarrollo de este tipo de cáncer (72).

Según los resultados obtenidos en el estudio de Framingham, los hombres con aumento de densidad ósea pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un cáncer prostático (73). Finalmente, se ha relacionado la existencia de esa alta densidad ósea con la exposición mantenida a altos niveles de andrógenos, IGF-I y a la ingesta de calcio.

Raza

Los hombres afroamericanos presentan tasas más altas de cáncer prostático. Se ha intentado explicar este hecho a través de una hipótesis de diferencias hormonales.

Los varones de esta raza presentan unos niveles de testosterona en sangre un 13% más altos que los blancos (74). En otros estudios también se han objetivado diferencias en la actividad 5-alfareductasa, que podrían explicar diferencias raciales, por ejemplo la baja incidencia de cáncer de próstata entre los hombres japoneses (75).

Sin embargo, cuando se ha analizado el factor raza en relación a la supervivencia de hombres con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa (ensayos randomizados) no se han podido extraer diferencias concluyentes que demuestren que la raza constituya un factor pronóstico independiente cuando se estratifican los pacientes en función del grupo de riesgo y el tratamiento realizado (76).

La frecuencia de cánceres detectados en la necropsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo (36). Esto contrasta con la diferente incidencia del cáncer de próstata entre las distintas zonas geográficas. Por ejemplo, cuando los varones japoneses emigran a Hawai (California) su riesgo aumenta, aproximándose al de los varones estadounidenses (77, 78). Esto entonces nos indica que hay factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión desde el cáncer indolente o latente al cáncer clínico (77).

Se está estudiando el por qué de estas diferencias étnicas, habiéndose hipotetizado que el aumento de la incidencia en la raza negra sea sólo en la forma clínicamente evidenciable de la enfermedad, y que pudiera ser similar la prevalencia del carcinoma incidental de próstata en ambas razas.

También se ha relacionado la mayor mortalidad por cáncer de próstata entre afroamericanos con la pobreza, con un déficit de información y educación sanitaria sobre el tema, y con el difícil acceso a medios de diagnóstico avanzados, más que con características raciales inherentes (77).

Pero otros estudios abogan por la hipótesis de que incluso el carcinoma de próstata latente es más prevalente en la población negra. Por lo tanto es necesario seguir estudiando estas discordancias, de cara a optimizar los métodos de diagnóstico y/o tratamiento precoz en personas con mayores factores de riesgo.

Con todo lo anterior en mente, algunos autores han propuesto que los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de padecer un cáncer de próstata clínico, mientras que los factores exógenos influirán de forma importante en este riesgo. Analizaremos por lo tanto a continuación la influencia de dichos factores exógenos, entre los que incluiremos el consumo de ciertos alimentos, el modelo de conducta sexual, el alcohol, la radiación y la exposición a determinadas sustancias (79).

Dieta

En base a un estudio prospectivo poblacional con más de 900.000 adultos se ha podido establecer una relación entre la obesidad y el riesgo de fallecer a causa de cáncer, en concreto por cáncer de próstata (80). El exceso de grasa en la dieta favorecería los depósitos lipídicos corporales, desde los cuales el colesterol se transformaría en andrógenos circulantes, 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 en niveles más altos en las personas obesas que en las delgadas. Se ha sugerido que la leptina desempeña un papel en la angiogénesis, aumentando así la relación de la obesidad con el cáncer de próstata (81).

Ciertos investigadores recomiendan como forma de prevención del cáncer de próstata una dieta concreta baja en grasas. Realmente se desconoce cuál es la mejor dieta, pero se cree en el efecto protector de algunos alimentos:

- El tomate, rico en licopeno, que reduciría el daño oxidativo del ADN (82, 83).
- La ingesta de productos ricos en selenio y en vitamina E, que podrían prevenir el cáncer prostático por su capacidad antioxidante (84).

Tabaco

A pesar de haberse realizado análisis en estudios de casos y controles no se ha conseguido demostrar una asociación directa entre tabaco y cáncer prostático (85).

Sin embargo, estudios prospectivos han encontrado una asociación significativa entre el tabaco y la muerte por cáncer de próstata, habiéndose observado en los fumadores un riesgo relativo de 1.5-2 (86).

En un estudio reciente realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observó una tendencia a presentar un peor control bioquímico en los pacientes fumadores, si bien los hallazgos no alcanzaron la significación estadística (87).

Hipertrofia benigna de próstata

Aunque se podría pensar que una proliferación anormal del tejido prostático podría ser precursora o indicar un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de próstata, a continuación recogemos diferentes observaciones que demuestran que la HBP no es un proceso precursor de los carcinomas prostáticos.

En primer lugar las diferencias de 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. Sin embargo, 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 a expensas del tejido glandular que es el que encontramos en los tumores prostáticos (19).

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 el del cáncer de próstata.

Es probable que la existencia de síntomas miccionales obstructivos y/o irritativos derivados de una HBP hagan que el sujeto acuda a realizarse revisiones urológicas o que acuda con más frecuencia, y por lo tanto por probabilidad se diagnostiquen más cánceres prostáticos (19).

Infecciones prostáticas

El término prostatitis define una serie de síntomas genitourinarios que a menudo no se correlacionan con la definición de prostatitis desde el punto de vista histológico. Parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasias, pero no existen datos concluyentes acerca de esta asociación. Únicamente se ha sugerido esta probabilidad a partir de estudios observacionales, en los que se ha observado que una historia de prostatitis podría estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata (88).

Se ha asociado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos con una disminución de la incidencia del cáncer prostático, e incluso con una disminución del riesgo de diseminación en pacientes ya diagnosticados (89). El papel de la inflamación crónica del tejido en la carcinogénesis y la acción de algunos antiinflamatorios modificando la

expresión del receptor androgénico son las hipótesis argumentadas para explicar esta asociación.

En cuanto a las infecciones bacterianas, se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en pacientes con antecedentes personales de infección por gonorrea o sífilis (90).

PIN (*Prostatic Intraepithelial Neoplasia*)

La neoplasia intraepitelial prostática se define como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata. Presenta una gran atipia citológica que puede ir desde cambios mínimos (microscópicos) hasta un verdadero carcinoma.

Fue McNeal en 1965 quién describió por primera vez la posible naturaleza maligna de esta lesión y en 1985, conjuntamente con Bostwick, describió los criterios diagnósticos para su reconocimiento.

Se identifica en aproximadamente el 2-16,5% de las biopsias prostáticas por aguja. Se cree que cerca de 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 ello se recomienda un seguimiento cada 3-6 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año en estos casos (91). Sin embargo, identificar PIN en la próstata no es indicativo de la realización de un tratamiento radical (92).

Previamente a la caracterización de estas PIN, se describieron las características de las zonas atróficas prostáticas, que también se propusieron como lesiones potenciales de cáncer prostático. Recientemente se han descrito lesiones atróficas, altamente proliferativas, con predominancia en la zona periférica, que pueden aparecer junto con zonas PIN, que con frecuencia se sitúan adyacentes a pequeños carcinomas y que pueden presentar alteraciones genéticas similares a las detectadas en las lesiones PIN de alto grado y en los adenocarcinomas. 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 causado por un daño oxidativo podría ser la clave del mecanismo patogénico implicado en la carcinogénesis prostática, igual que se ha visto en otros cánceres como el gástrico y el hepático, también de estirpe epitelial (93).

Actividad sexual y vasectomía

Diversos estudios propusieron una asociación entre una mayor actividad sexual y la precocidad en el inicio de ésta, las enfermedades de transmisión sexual y el número de parejas, con el aumento del riesgo de presentar cáncer prostático, postulándose la hipótesis de una infección viral como explicación fisiopatológica de esta asociación.

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, lo que podría aumentar el riesgo de presentar un tumor prostático (70, 94).

Sin embargo, un estudio prospectivo reciente ha demostrado la hipótesis contraria. Tras estudiar la asociación entre la frecuencia de eyaculaciones y el riesgo de presentar cáncer de próstata, los autores llegaron a la conclusión de que hay una disminución del riesgo de padecer cáncer de próstata en aquellos pacientes con mayor actividad sexual (95).

Otro tema que se ha investigado es la relación entre la vasectomía y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. No existe en este momento una evidencia directa de que los pacientes vasectomizados presenten mayor riesgo de presentar cáncer prostático (96, 97).

Factores exposicionales

Existe un gran número de estudios que analizan la posible contribución de múltiples factores ambientales en el desarrollo del cáncer prostático. Pero parece que no existe una relación comprobada ni definitiva entre los factores estudiados y la enfermedad.

Quizás podemos hacer una mención al cadmio. Este elemento es antagonista del zinc, y el zinc es un elemento que ejerce un papel importante en la reparación del ADN alterado.

La próstata es el órgano con las mayores concentraciones de zinc del cuerpo, habiéndose demostrado que sus niveles se reducen en el cáncer de próstata y en la prostatitis (siendo normales por ejemplo en la hiperplasia benigna). Como es fácilmente entendible, menores niveles de zinc en el organismo darían lugar a menores tasas de reparación del ADN alterado, lo que a su vez explicaría la aparición de mutaciones genéticas que degenerarían en células tumorales y en un cáncer de próstata (98).

Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario.

El cáncer de próstata es uno de los tumores con mayor heterogeneidad en cuanto a histología, clínica, evolución, progresión y diseminación. Actualmente existen datos que sugieren que el comportamiento clínico del cáncer de próstata se asocia a diferencias en los patrones de expresión proteica en el momento del diagnóstico (99).

Por otro lado 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 permitirían identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y en el seguimiento tras los diferentes tratamientos.

En la siguiente lista se muestran algunos de los genes asociados con el cáncer de próstata (69):

- P53
- TNNB1
- AR
- KLF6
- GSTP1
- HPN, AMACR, TARP, FASN
- PDGFR, PIM1, fosfo-AKT

- Fosfo-MAPK, c-myc
- AR, NFκB, SRC1
- ERBB2, S100P, IGFBP2
- Kai1, CDH1, MKK4
- ELAC2/HPC2, RNaseL
- AR, CYPs, hOGG1

A partir del análisis de 691 hombres con cáncer de próstata localizado se determinó que un 9% del cáncer prostático de estos pacientes estaba determinado por un alelo raro de alto riesgo, que se asoció a un diagnóstico a edades tempranas (en el 43% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 55 años de edad). Se calculó que la penetrancia de ese alelo era del 88% a los 85 años (100). En 1996 se demostró 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*) (101).

Por otro lado, 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 en lesiones intraepiteliales (PIN).

Todavía no se han podido determinar unos genes específicos implicados en el desarrollo del cáncer de próstata. La hipermetilación de la región promotora de la glutatión-transferasa 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 en el 70% de los PIN de alto grado.

La inactivación de genes supresores de tumores como p53, RB1, p16 y PTEN se encuentra con frecuencia en casos de cáncer prostático avanzado. Por ello, la aparición precoz de mutaciones en estos genes indicaría un pronóstico desfavorable.

La activación de la vía de la catenina también parece tener importancia en ciertos casos de cáncer prostático, en los que activaría o modificaría la acción de los andrógenos sobre la próstata (102).

En un importante número de tumores prostáticos primarios se ha descrito la inactivación por mutación y delección del gen *KLF6* en 10p15 (103).

Finalmente, el “cáncer de próstata hereditario” (CPH) es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones (104):

- 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).

En este caso, cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata se duplica el riesgo de padecer la enfermedad. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Se ha propuesto que entre el 5-10% de los hombres con cáncer de próstata tendrían un CPH.

De los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata antes de los 55 años, más del 40% presentarían dicha susceptibilidad heredada. Sin embargo, no se han podido demostrar diferencias en términos de grado histológico y de 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 (105-107), aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH (108). La característica clínica más relevante a este respecto 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 (109) muestra que un 50% de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata mueren por esta enfermedad, y que 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, han dificultado sin embargo el análisis genético.

Quimioprevención.

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

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

Con los conocimientos actuales de la etiología y la historia natural del cáncer de próstata, la quimioprevención se ha propuesto como una estrategia esperanzadora en la prevención de este tipo de tumores. El esfuerzo más importante en quimioprevención se ha centrado en la regulación hormonal del epitelio prostático.

El finasteride, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, inhibe 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 (110).

2.4. Diagnóstico del cáncer de próstata

2.4.1. Diagnóstico precoz

Podemos definir el diagnóstico precoz en una determinada población como la evaluación de varones asintomáticos por considerarse una población en riesgo, en base a sus antecedentes, a factores hereditarios o a la exposición a factores exógenos (Alexander 1995, Frauscher, Klauser et al. 2001, Moskalik, Carson et al. 2001).

El objetivo final del diagnóstico precoz es disminuir la mortalidad como consecuencia del cáncer de próstata y aumentar los años de vida ajustados por calidad.

Podemos definir dos grupos de cribado precoz:

1. Diagnóstico precoz poblacional o colectivo: es el cribado que forma parte de un estudio o análisis sistematizado, y que se inicia por las personas encargadas de dicho cribado (autoridades sanitarias, etc...).
2. Diagnóstico precoz oportunista: es el cribado individual, requerido por la propia persona. En este caso es el mismo sujeto objeto de diagnóstico el que busca la exploración y el estudio por parte del médico.

El diagnóstico precoz se basa hoy día en tres pilares diagnósticos: tacto rectal sospechoso, nivel elevado de PSA y biopsia transrectal ecodirigida.

Diversos estudios demuestran que el uso combinado de estas tres exploraciones mejora la detección del tumor, ya que la utilización aislada de cada uno de ellos no ofrece suficiente rentabilidad diagnóstica (111-113).

En los últimos años se ha criticado el excesivo énfasis en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, el cual genera tratamientos en muchos casos innecesarios y las consecuentes connotaciones personales, psicológicas y familiares en el paciente (114).

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico de los elementos “clásicos” de cribado (PSA y ecografía transrectal) se han hecho en los últimos años multitud de estudios, y se han introducido nuevas herramientas (ecografía transrectal en 3D, doppler color, power doppler y contraste ultrasonográfico) para completar a los primeros y permitir un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata (115, 116).

Tras los resultados de varios ensayos aleatorizados la mayor parte de las principales sociedades urológicas concluyen que, a día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado del cáncer de próstata. Por el contrario, la detección precoz individualizada (cribado oportunista) debe ofrecerse a personas tras una buena educación e información sanitaria.

A este respecto, para que el screening de una determinada patología sea efectivo y rentable han de darse una serie de condiciones (117):

1. Que la patología a tratar constituya un grave problema sanitario por su incidencia, prevalencia, gravedad y coste económico.
2. Que existan medios de diagnóstico útiles, seguros, baratos y fáciles de realizar.
3. Que existan tratamientos eficaces, que aplicados precozmente y en fase asintomática aumenten la supervivencia y disminuyan la morbi-mortalidad respecto al tratamiento aplicado en fase sintomática.
4. Que el screening tenga un efecto significativo tanto cualitativo como cuantitativo sobre la esperanza de vida. Idealmente además las técnicas de screening y de tratamiento no deberían producir una morbilidad importante.

En el caso del cribado del cáncer de próstata aún existen dos cuestiones controvertidas, que continúan dando lugar a actuaciones empíricas:

1. A qué edad debe iniciarse la detección precoz.
2. Cuál es el intervalo para el PSA y el tacto rectal.

Por ello para ser capaces de detectar precozmente un mayor número de cánceres prostáticos es imprescindible tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

1º La necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática (118), aumentando fundamentalmente la rentabilidad diagnóstica del PSA. Se han desarrollado diversas formas moleculares del PSA en función de distintos parámetros como la edad, el volumen prostático y el volumen de la zona transicional, la velocidad de PSA, etc..., con el objetivo de aumentar su especificidad sin provocar una pérdida importante en su sensibilidad.

2º Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante (118):

- Elementos de diagnóstico por imagen que nos permitan un mejor análisis morfológico de la glándula prostática y aumentar la habilidad a la hora de discriminar lesiones benignas y malignas, realizando biopsias prostáticas dirigidas.

- La mejora de nuestro esquema de biopsia prostática para conseguir mejores tasas de detección, realizando biopsias selectivas sobre zonas sospechosas e intentando disminuir el número de cilindros aleatorios innecesarios.

2.4.2. Tacto rectal.

El tacto rectal (TR) sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata, aunque es muy poco sensible y muy subjetivo (figura 5). Tiene grandes limitaciones, ya que está muy influenciado por la experiencia del clínico, la correcta técnica, la colaboración del paciente y el nivel de sospecha (119). Definiciones de la lesión palpada como “grande” o “pequeña”, o “difuso” o “focal” son difícilmente reproducibles en la práctica clínica (120).

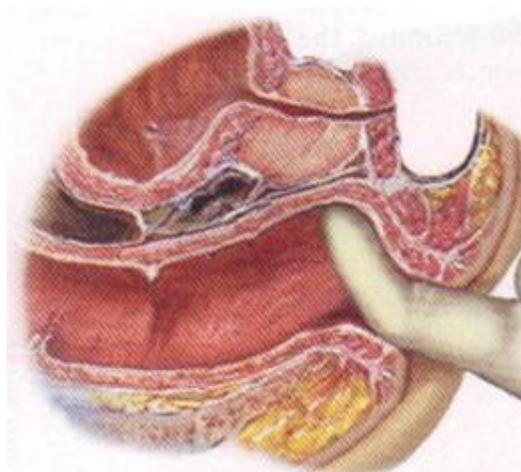


Figura 5. Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático (121).

Por ello podemos decir que el TR tiene baja sensibilidad y alta especificidad (aproximadamente un 82%), con un valor predictivo positivo de entre el 6-39% cuando

se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata (122, 123). La sensibilidad del TR para predecir la enfermedad órgano-confinada es sólo de un 50%, y disminuye aún más en pacientes con bajos niveles de PSA. Además, la determinación del estadio clínico con este procedimiento es inexacta, lo que hace que para el estadiaje no pueda ser el único método utilizado (124).

La mayoría de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la glándula prostática. Por ello son necesarios volúmenes de al menos 2 ó 3 cc para que sea posible su palpación mediante tacto rectal (125). En el caso de que el TR indique algún grado de sospecha o duda, el paciente será candidato y estará indicado de forma absoluta proseguir el estudio con una biopsia prostática.

Se estima que de 100 tactos rectales, 18 cánceres de próstata serán diagnosticados gracias a un tacto rectal sospechoso (independientemente de los niveles de PSA) (125).

Para Cooner, aproximadamente el 12% de los tumores de próstata detectables tienen cifras normales del PSA y un tacto rectal anormal (126). En diferentes estudios de screening, se han encontrado alteraciones del TR en aproximadamente un 15% de los pacientes (127), detectando en ellos una tasa de cáncer de próstata de alrededor del 10%.

El TR puede detectar pacientes con carcinomas prostáticos que pasarían inadvertidos si sólo se utilizase el PSA como único método de detección (un 25% de los carcinomas de próstata diagnosticados) (127).

Por otro lado, su simplicidad, su bajo coste, la ausencia de efectos adversos y la capacidad para detectar en algunas ocasiones carcinomas de próstata potencialmente curables, hacen que se siga defendiendo el uso del TR en el screening del cáncer de próstata (128). Sin embargo, el screening realizado únicamente con TR ha sido asociado con bajas tasas de detección (127). El porcentaje de diagnóstico alcanzado con el TR es del 0,78 al 1,7%, inferior al alcanzado con el PSA o con la ecografía transrectal. Esto unido a la poca detección de tumores curables (con gran número de falsos positivos), y el cierto grado de incomodidad para el paciente, han hecho que la utilización del TR como único método de screening no se haya generalizado y no se considere hoy en día apropiado (127).

2.4.3.El antígeno prostático específico (PSA)

El descubrimiento y la posibilidad de determinar en sangre la concentración de PSA supuso una revolución en el diagnóstico del cáncer de próstata (129). Descubierta por Wang y cols en 1979, el PSA es una glucoproteína segregada casi exclusivamente por el epitelio de los acinos prostáticos (130). Tiene actividad proteolítica y forma parte del grupo de las kalikreínas humanas (44).

Hasta 1991, el PSA era el único marcador órgano-específico (con la posible excepción de la tiroglobulina), y desde hace años se utiliza como marcador de patologías prostáticas (130, 131).

La función del PSA es la licuefacción del semen tras la eyaculación. Evita su coagulación y permite liberar los espermatozoides para que migren en el tracto genital femenino. Se trata de una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y sólo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea, donde se une a la antitripsina y a la alfa 2-macroglobulina (2, 12). Los niveles de otras sustancias secretadas por la glándula prostática, como la fosfatasa ácida sérica, no son tan sensibles como los niveles de PSA para el diagnóstico clínico de los tumores prostáticos.

Una parte del PSA permanece libre o “no fijado”. Este es precisamente el PSA que pasa a la sangre y el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata. Los niveles de PSA se elevan como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas (132). Debido a que es producido casi exclusivamente por el tejido epitelial prostático y a que se puede cuantificar en suero con una alta sensibilidad, se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata.

A diferencia del tacto rectal o la ecografía transrectal es una prueba cuantitativa, reproducible, fácilmente tolerada y aceptada por el paciente. Además es barata y muestra unos resultados reproducibles independientes del observador.

El uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, provocando una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático (133).

El PSA tiene valor específico de tejido, no de patología. Como hemos dicho tiene una alta sensibilidad, pero al contrario es una prueba poco específica. De hecho se ve también aumentado en casos de adenomas prostáticos, HBP y otras causas (131).

El rango normal lo solemos delimitar arbitrariamente entre 0-4 ng/mL, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada (131).

Porcentaje de PSA libre. Cociente PSA libre / PSA total.

Indica qué cantidad de PSA circula libre comparado con el que está unido a proteínas. Varios estudios han demostrado que el porcentaje de PSA libre es menor en pacientes con cáncer de próstata frente a aquellos con HBP.

Otros estudios han analizado el beneficio potencial de la determinación del PSA libre en cuanto a la reducción del número de biopsias innecesarias, habiéndose demostrado una reducción de estos procedimientos en hasta en un 20% con un punto de corte de PSA libre del 25%. Según la FDA, se puede considerar que el PSA libre es un arma útil en el diagnóstico y screening del cáncer de próstata en pacientes con niveles de PSA de 4-10 ng/mL.

Finalmente, algunos autores han demostrado que la estimación de la probabilidad de padecer cáncer de próstata ajustado a la edad se determina de forma más precisa cuando se usa el porcentaje de PSA libre y el PSA total, que cuando se utiliza únicamente el PSA de forma aislada. Este método es incluso más efectivo a la hora de diferenciar el cáncer de las patologías benignas (134).

Velocidad del PSA

La velocidad del PSA es el cambio de valor del PSA conforme avanza el tiempo, y fue descrita por primera vez por Carter en 1992. Es un incremento anual absoluto medido en ng/mL/año (135).

Es un parámetro muy utilizado, tanto en el seguimiento de los pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata, como también es utilizado como indicador para solicitar la biopsia.

Se usa como punto de corte la cifra de 0.75-1 ng/mL/año.

Densidad de PSA (PSAD)

Este concepto fue definido por Benson en 1992 (136) y corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático (que se determina calculando el tamaño de la glándula con ecografía transrectal).

El estudio de Benson demostró que había una diferencia estadísticamente significativa entre el PSAD de hombres con cáncer de próstata y el PSAD de aquellos con HBP, pero esta observación no se ha corroborado en estudios posteriores (137).

PSA específico por edad

Esta variable consiste en intervalos definidos con el fin de aumentar la sensibilidad en pacientes jóvenes y la sensibilidad en pacientes mayores, siempre con el mismo objetivo de evitar la realización de biopsias innecesarias. Se basa en el hecho de que la medida del PSA es diferente con la edad, independientemente de otros factores.

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

En un trabajo realizado por Carter (138) que analizó los cambios longitudinales en los valores del PSA en pacientes con HBP y cáncer, no se encontraron diferencias significativas con la edad. Sin embargo, Babaian (139) si que demostró una relación significativa entre la cifras del PSA y la edad cuando se consideraba el volumen de la glándula.

Con el paso del tiempo, se producen cambios microscópicos y macroscópicos que afectan a la concentración de PSA en el suero. Independientemente del tamaño de la glándula, otros factores que pueden alterar sus cifras son la existencia de prostatitis subclínicas, la isquemia prostática o el infarto prostático. Lo que queda claro a partir de diferentes estudios es el aumento en la media del PSA con la edad (44, 140-142).

Isoformas del PSA (132)

En lo referente al PSA, existen múltiples isoformas moleculares (143):

- BPSA (PSA relacionado con HBP).
- PSA inactivo y proPSA, ambos relacionados con el cáncer de próstata.

En 2003, un estudio en hombres con PSA de 2-10 ng/mL demostró que el porcentaje de proPSA (calculado como el proPSA dividido por el PSA libre) fue más específico en detectar cáncer de próstata que el PSA total o el PSA libre aislado (144).

Otros autores demostraron que en pacientes con PSA 2,5-4 ng/mL el porcentaje de proPSA mejoró los resultados del porcentaje de PSA libre a la hora de detectar el cáncer prostático, evitando biopsias innecesarias (145).

Otros marcadores tumorales

Algunos nuevos biomarcadores son:

- La Kalicreína Humana glandular 2 (hK2).
- La interleukina-6, el TGF- β 1, y la alfa 1 quimiotripsina (146).
- El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (71).
- El PCA3, de reciente uso los últimos años por su sencilla determinación en orina.

2.4.4. Biopsia prostática

En sus comienzos la biopsia de próstata se realizaba a ciegas sobre las zonas sospechosas según el tacto rectal. Posteriormente autores como Rifkin introdujeron en 1983 la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata (147).

Otros autores como Torp-Pedersen continuaron con el desarrollo de la biopsia ecodirigida, hasta haberse convertido hoy en día en elemento diagnóstico fundamental en la detección del cáncer de próstata (148).

Biopsia estándar

La necesidad de una biopsia de próstata (10 o 12 cilindros) ha de determinarse en función de la concentración de PSA, de la presencia de un tacto rectal sospechoso o de ambos. También deben tenerse en cuenta otros factores, como la edad del paciente, enfermedades concomitantes (índice ASA e Índice de comorbilidad de Charlson) y las consecuencias terapéuticas.

Un primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe repetirse tras varias semanas en condiciones óptimas: sin eyaculación ni

manipulaciones previas (sondaje, cistoscopia o resección transuretral), sin infección urinaria y en el mismo laboratorio utilizando los mismos métodos (grado de comprobación científica: 2a) (149, 150).

Biopsias de repetición

Las indicaciones de las biopsias de repetición son:

- Elevación del PSA o PSA persistente, y tacto rectal sospechoso.
- Proliferación microacinar atípica (ASAP).

El momento idóneo para repetir la biopsia es muy controvertido. Depende del resultado histológico de la biopsia basal y del grado de sospecha del cáncer de próstata (en base a niveles altos de PSA o elevaciones importantes, un tacto rectal sospechoso o antecedentes familiares). Cuanto mas tarde se practique la biopsia de repetición mayor es la tasa de detección (151).

Limitaciones de la biopsia prostática

Las limitaciones de la biopsia prostática incluyen básicamente la incapacidad de diagnosticar un cáncer prostático en las primeras biopsias, siendo necesario llevar a cabo biopsias de repetición, incluso con un gran número de cilindros. Esto es especialmente aplicable a los casos en los que el PSA continúa subiendo y la biopsia previa es negativa.

Estas limitaciones se deben a que no es posible mapear toda la glándula, siendo necesarios elementos de imagen como el power doppler y/o el contraste sonográfico para poder incluir cilindros de las zonas sospechosas y reducir el número total de cilindros de la biopsia aleatoria estándar, cuestiones que se mencionarán al explicar estos métodos diagnósticos de imagen.

2.4.5. Diagnóstico por imagen

Ecografía transrectal

La ecografía transrectal (figura 6) constituye un buen método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida, por su demostrada capacidad para detectar las zonas sospechosas. Sin embargo, no se recomienda como test de cribaje inicial, debido a 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 (44).

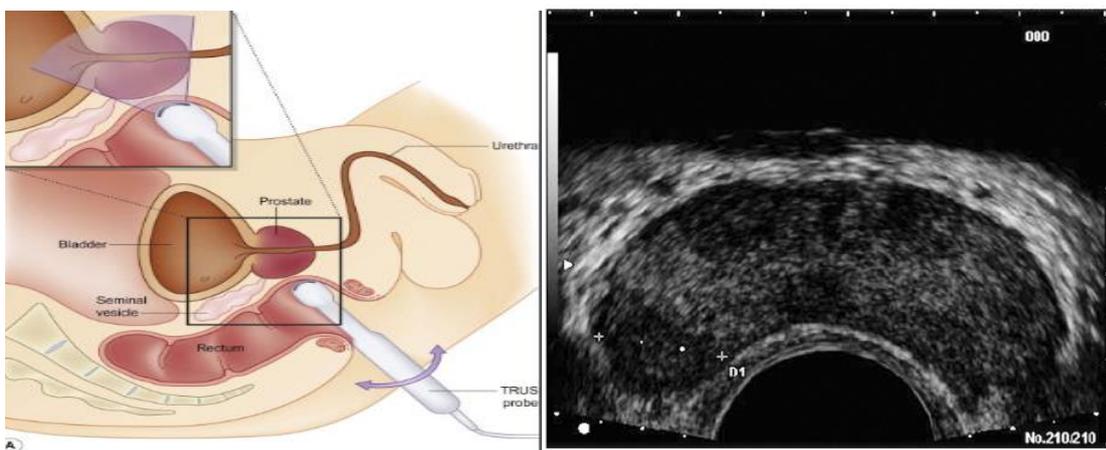


Figura 6. Ecografía transrectal. 1. Colocación del paciente e introducción de la sonda de ultrasonografía. 2. Visión ecográfica de la próstata (corte transversal) con zonas hipoecogénicas sospechosas de tumoración (152).

Ecografía transrectal convencional (ETR)

Watanabe describe por primera vez la utilización de la ETR en el estudio de la próstata a principios de los años setenta (153). El cáncer de próstata en esos años estaba empezando a despertar un creciente interés, y junto con la introducción en la práctica habitual del PSA como marcador tumoral, la ecografía transrectal se convirtió en una técnica imprescindible para la confirmación histológica y estadiaje del tumor a través de la biopsia prostática (154).

La ETR es un método diagnóstico:

- Barato (en comparación con otros como pueden ser la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica).
- Bien tolerado e inocuo para el paciente.
- Que se encuentra disponible en todos los Hospitales y Servicios de Urología.
- Que no exige una curva de aprendizaje larga ni costosa.
- Y que permite la realización de la biopsia prostática ecodirigida sobre las zonas sospechosas de malignidad.

Patrones ultrasonográficos del cáncer de próstata.

En los primeros estudios realizados, el cáncer prostático se describía ecográficamente como una imagen hiperecogénica, heterogénea, asimétrica, ocupante de espacio y que desestructuraba los tejidos de la glándula. Posteriormente se fue descubriendo que este tipo de patrón ecográfico correspondía a tumores ya localmente avanzados y, por tanto, fácilmente diagnosticables al tacto y con el PSA.

A partir de 1985 se descubre que el cáncer de próstata organo-confinado se manifiesta con frecuencia como un nódulo hipoecoico en la zona periférica de la próstata. En la actualidad se acepta por parte de todos los autores que no existe un único patrón claramente definido en todas las neoplasias prostáticas, lo que confirma la gran variabilidad y heterogenicidad anatómico-ecográfica que presenta este tipo de tumor. Por tanto se puede afirmar sin ninguna duda que no todos los tumores intraprostáticos se aprecian en la ETR y que no todas las lesiones objetivadas en la ETR se corresponden con zonas neoplásicas (155-157).

Limitaciones de la ETR

Como cualquier elemento de diagnóstico por imagen, la ETR tiene también sus limitaciones. Como hemos dicho estas incluyen una baja sensibilidad, especificidad y VPP (111).

Se trata de una técnica totalmente dependiente del examinador, es decir, con un alto índice de subjetividad y exige cierta experiencia para conseguir un óptimo rendimiento diagnóstico.

El tamaño, la localización, la accesibilidad y la ecoestructura de la lesión que se estudia son otros parámetros que también influyen en la eficacia de la ETR en la detección y caracterización de los tumores prostáticos (158).

Resonancia magnética (RM)

La utilidad más importante de la RM en el cáncer de próstata es la detección de la enfermedad extracapsular (figura 7). Los factores predictores más potentes de esta extensión de la enfermedad son:

- La obliteración del ángulo véstico-prostático.
- La asimetría del paquete vásculonervioso.

La capacidad global de esta técnica para el estadiaje oscila entre el 55-69% (159), pero en estos últimos años su rendimiento ha sido mayor con el desarrollo de la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica. Ambas ya se utilizan incluso junto con la biopsia transrectal o perineal como apoyo a dichos procedimientos (160).

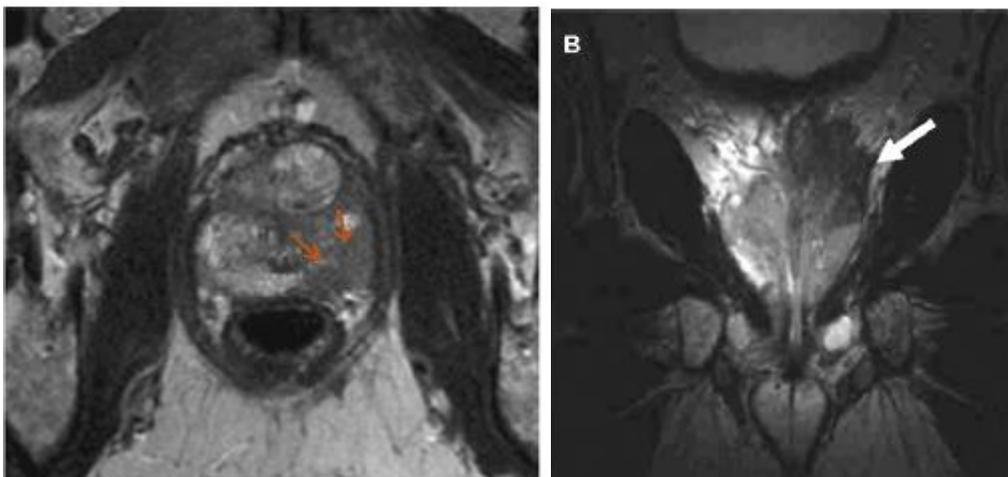


Figura 7. RM multiparamétrica. Cortes transvesal y coronal con lesión sugestiva de cáncer de próstata con extensión extracapsular (161).

La RM endorectal puede permitir una estadificación local más precisa, ya que permite complementar las variables clínicas existentes y mejora la caracterización de la anatomía zonal prostática e incluso cambios moleculares. Su calidad de imagen y su capacidad de localización mejoran significativamente el estudio anatómico de la próstata, en particular la identificación preoperatoria de la extensión extraprostática y de la invasión de la vesícula seminal, cuando es interpretada por radiólogos genitourinarios dedicados a esta técnica (160). También podría tener un impacto en la decisión de preservar o reseca el paquete neurovascular en el momento de la cirugía radical (160).

La RM espectroscópica permite además la evaluación del metabolismo del tumor, mostrando las concentraciones relativas de citrato, colina, creatinina y poliaminas. Las diferencias en las concentraciones de estos metabolitos químicos en los tejidos normales y malignos de la próstata permiten una mejor localización del tumor dentro de la zona periférica, aumentando la precisión en la detección de la extensión extraprostática, aumentando la tasas de detección entre los radiólogos menos experimentados con la técnica y disminuyendo la variabilidad interobservador. Además, se han demostrado correlaciones entre el patrón de señal metabólica y las puntuaciones de Gleason patológicas, lo que confirma su potencial como método de evaluación no invasivo para precisar la agresividad del carcinoma prostático (160).

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 está indicada en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada con extensión extraprostática e invasión de órganos vecinos y, así mismo, para detectar la afectación ganglionar local o a distancia.

Su realización está justificada en pacientes con PSA >20 ng/mL (162, 163), y según las nuevas recomendaciones de las Guías Europeas de Urología (actualizadas en 2014) en los casos con PSA >10 ng/mL (160).

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea es la técnica más útil y precisa para el despistaje de metástasis óseas. Su utilización en el estudio de extensión parece ser útil en aquellos pacientes con $\text{PSA} > 10 \text{ ng/mL}$ (160).

Sin embargo, algunos autores consideran que la gammagrafía ósea como estudio de extensión podría obviarse en pacientes con $\text{Gleason} \leq 7$, $\text{PSA} \leq 50 \text{ ng/mL}$ y estadio clínico $\leq \text{T2b}$ (164).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La utilización del PET con 18-Fluorodesoxiglucosa (FDG) ha demostrado ser una técnica precisa para la demostración de tumor, estadiaje y monitorización de respuesta al tratamiento en múltiples tumores (figura 8). No obstante, en el caso del cáncer de próstata su utilización en la práctica clínica se ha visto limitada por dos motivos:

- 1º El adenocarcinoma de próstata es habitualmente un tumor con baja actividad metabólica y, por lo tanto, con pobre captación de la FDG.
- 2º La FDG se elimina rápidamente por orina, lo que conlleva una acumulación de actividad en la vejiga, por ende susceptible de errores de interpretación por la vecindad de los órganos.

Actualmente, la aparición de PET con colina (uno de los componentes de la fosfatidilcolina, elemento esencial de los fosfolípidos de la membrana celular) marcada con ^{11}C ha ofrecido datos prometedores para el estadiaje y para la detección de recidivas después de un tratamiento radical (165-167).

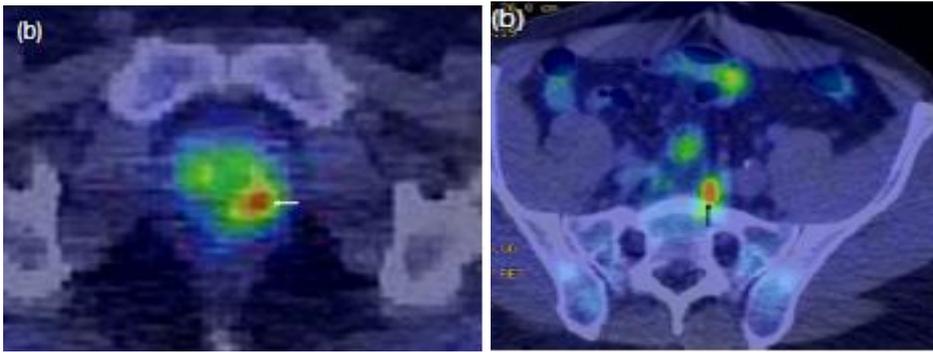


Figura 8. Imágenes de PET/TC mostrando captación de trazador en próstata (1) y en cadenas iliácas primitivas (2) (168).

2.5.Pronóstico

Para determinar los factores pronósticos del cáncer de próstata es preciso un conocimiento profundo y la comprensión de la historia natural de la enfermedad, y cómo diversos factores influyen en su progresión (169).

En el día a día de la práctica clínica, se observan diferencias importantes en la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata. Diferentes pacientes evolucionan de diferente manera tras un mismo tratamiento. Por ello, se debe individualizar el tratamiento a cada enfermo, estratificando los diferentes factores que influyen en el mismo.

Se necesitan en primer lugar factores que puedan predecir la progresión y la supervivencia en el momento del diagnóstico.

Varios hallazgos clínicos, bioquímicos y patológicos han sido utilizados para predecir el pronóstico de pacientes con carcinoma de próstata (170-172), entre ellos:

- Estadío clínico y patológico.
- Grado histológico.
- Morfología nuclear y nucleolar.
- Volumen tumoral.
- Receptores de hormonas esteroideas.
- Niveles de fosfatasas ácidas y alcalinas.

Se usa la combinación de dichos factores, formando grupos de riesgo que permiten obtener información pronóstica más exacta que con cada uno de ellos de modo individual. Además, estos factores nos aportan valiosos datos que nos permiten también estimar la calidad de vida de cada caso concreto.

La supervivencia de los pacientes de cáncer de próstata se relaciona con factores como los siguientes: (173), (174), (175), (176), (177).

Extensión del tumor.

- Grado histológico del tumor.
- Edad y estado de salud del paciente.
- Concentración del antígeno prostático específico (PSA).

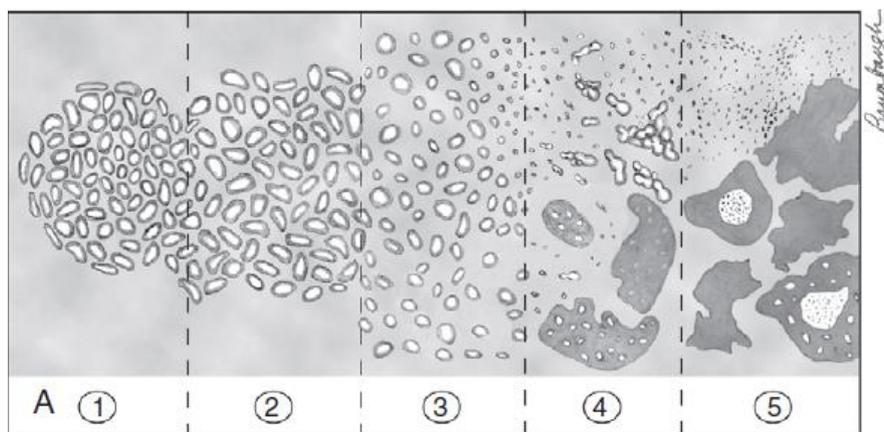


Figura 9. Gleason score (178).

Extensión del tumor

Cuando el cáncer se limita a la glándula prostática, el pronóstico a largo plazo es excelente. Los pacientes de cáncer localmente avanzado por lo habitual no se pueden curar, pero a pesar de esto, la tasa de supervivencia a 5 años es muy buena. Si el cáncer de próstata se diseminó hasta órganos distantes, los tratamientos actuales no lo curarán. La mediana de supervivencia es por lo general de 1 a 3 años y la mayoría de los pacientes morirá por cáncer de próstata. Incluso en este grupo de pacientes, se observan cursos clínicos lentos que duran muchos años.

Grado histológico del tumor

Es más probable que los tumores pobremente diferenciados se hayan metastatizado antes del diagnóstico y se relacionen con un diagnóstico más precario. El método que se utiliza con más frecuencia para notificar la diferenciación tumoral es el puntaje de Gleason.

Edad y estado de salud del paciente

Cualquier beneficio del tratamiento local definitivo con intención curativa puede demorar años en aparecer. En consecuencia, el tratamiento con intención curativa se suele reservar para hombres con una esperanza de vida suficientemente larga. Por ejemplo, la prostatectomía radical a menudo se reserva para hombres con una esperanza de vida de por lo menos 10 años.

Concentración del antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico (PSA), un marcador orgánico específico, se utiliza con frecuencia como marcador tumoral. (175), (176), (179), (180), (181),(182) , (183), (184). Cuanto más alta es la concentración del PSA como valor inicial, mayor es el riesgo de enfermedad metastásica o progresión posterior de la enfermedad. Sin embargo, es un marcador de riesgo impreciso.

Por ejemplo, el valor inicial del PSA y su tasa de cambio se relacionaron con una metástasis posterior o muerte por cáncer de próstata en una cohorte de 267 hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con conducta expectante o vigilancia activa en el grupo de control de un ensayo aleatorizado en el que se comparó la prostatectomía radical con la conducta expectante o la vigilancia activa. (185), (186). No obstante, la exactitud para clasificar a los hombres en grupos cuyo cáncer permanecía con crecimiento lento frente a aquellos cuyo cáncer progresó fue deficiente en todos los valores de corte de la concentración y tasa de cambio del PSA que se examinaron.

Concentraciones séricas de fosfatasa ácida

Las elevaciones séricas de la fosfatasa ácida se relacionan con un pronóstico precario, tanto para la enfermedad localizada como diseminada. Sin embargo, las concentraciones séricas de fosfatasa ácida no se incorporaron en el sistema de estadificación del cáncer de próstata del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (179).

Uso de nomogramas como instrumento pronóstico

Se formularon varios nomogramas para predecir los desenlaces, ya sea antes de una prostatectomía radical (187), (188), (189), (190) o después de esta (191), (192), con intención curativa. Los nomogramas preoperatorios se basan en el estadio clínico, la concentración del PSA, el puntaje de Gleason y el número de muestras de biopsia de próstata con resultado positivo y negativo. Un nomograma con validación independiente mostró un aumento de la exactitud para predecir una supervivencia bioquímica sin recidiva cuando se incluyeron concentraciones plasmáticas preoperatorias del factor transformador de crecimiento B1 y del receptor soluble de interleucina-6. (193), (194).

Los nomogramas posoperatorios agregan hallazgos patológicos, como invasión capsular, márgenes quirúrgicos, invasión de las vesículas seminales y compromiso de los ganglios linfáticos. No obstante, los nomogramas se formularon en centros académicos y es posible que no sean tan precisos cuando se generalizan a hospitales no académicos donde se trata a la mayoría de los pacientes (195), (196). Además, en los nomogramas no se usan resultados de salud (intermedios) como el aumento del PSA o hallazgos patológicos quirúrgicos, ni criterios de valoración subjetivos, como la necesidad de tratamiento adicional que percibe el médico. Asimismo, los nomogramas se pueden ver afectados por el cambio en los métodos diagnósticos o en el tratamiento neoadyuvante (188).

Sin embargo, a pesar de múltiples estudios publicados y del amplio conocimiento disponible acerca de estos factores, hasta la fecha no se ha demostrado consistentemente la utilidad de estas variables en la práctica habitual (171, 197).

3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

3.1. Aspectos generales de las opciones de tratamiento del cáncer de próstata

Las modalidades de tratamiento local se relacionan con una supervivencia sin enfermedad (SSE) prolongada para muchos pacientes de cáncer de próstata localizado, pero a menudo no son curativos para pacientes con tumores localmente extensos. Debido a que hay subestadificación clínica cuando se usan las técnicas de diagnóstico actuales, aun cuando el cáncer parezca clínicamente localizado en la glándula prostática, algunos pacientes presentan tumores diseminados después del tratamiento local con cirugía o radiación.

Las opciones de tratamiento para cada estadio del cáncer de próstata se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata por estadio

Opciones de tratamiento estándar	
<i>HL-HL = hormona liberadora de hormona luteinizante; RHE = radioterapia de haz externo; RTUP = resección transuretral de la próstata.</i>	
Cáncer de próstata en estadio I	<p>Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo</p> <p>Prostatectomía radical</p> <p>Radioterapia de haz externo (RHE)</p> <p>Implante intersticial de radioisótopos</p>
Cáncer de próstata en estadio II	<p>Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo</p> <p>Prostatectomía radical</p> <p>RHE con terapia hormonal o sin esta</p> <p>Implante intersticial de radioisótopos</p>
Cáncer de próstata en estadio III	<p>RHE con terapia hormonal o sin esta</p> <p>Manipulaciones hormonales con radioterapia o sin esta</p> <p>Prostatectomía radical con RHE o sin esta</p> <p>Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo</p>
Cáncer de próstata en estadio IV	<p>Manipulaciones hormonales</p> <p>Bisfosfonatos</p> <p>RHE con terapia hormonal o sin esta</p> <p>Radioterapia paliativa</p> <p>Cirugía paliativa con RTUP</p> <p>Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo</p>
Cáncer de próstata recidivante	<p>Terapia hormonal</p> <p>Quimioterapia para el cáncer de próstata resistente a las hormonas</p> <p>Inmunoterapia</p> <p>Terapia radiofarmacéutica/radiación emisora de rayos α</p>

Los efectos secundarios de cada abordaje de tratamiento se describen en las secciones siguientes. Hubo grandes variaciones entre los efectos adversos notificados por los pacientes con respecto a las opciones de tratamiento de la enfermedad clínica localizada, con pocas comparaciones directas, entre las que se incluyeron la conducta expectante/vigilancia activa/seguimiento activo, la prostatectomía radical y la radioterapia. Las diferencias en cuanto a los efectos adversos tienen gran importancia cuando el paciente sopesa varias opciones de tratamiento. Se compararon estos efectos adversos en detalle en los estudios de cohortes poblacionales, aunque con períodos de seguimiento muy breves de 2 a 3 años (198), (199).

3.1.1. Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo

Se puede justificar la consideración de la observación cuidadosa sin tratamiento activo inmediato para pacientes asintomáticos de edad avanzada o con enfermedad simultánea (200). Observación y espera, observación, manejo expectante y vigilancia activa/seguimiento activo son términos que indican una estrategia para la que no se emplea un tratamiento *inmediato* con intención curativa.

Conducta expectante y vigilancia activa/seguimiento activo son los términos que se usan con mayor frecuencia, pero la bibliografía no siempre los distingue con claridad; ello dificulta la interpretación de resultados. El concepto general de conducta expectante es el seguimiento del paciente con la administración de atención paliativa cuando es necesaria para aliviar los síntomas de progresión tumoral. No hay un intento planificado de administrar un tratamiento curativo en ningún momento del seguimiento. Por ejemplo, la resección transuretral de la próstata (RTUP) o la terapia hormonal se podrían emplear para aliviar una obstrucción uretral relacionada con el tumor si hubiera crecimiento tumoral local; la terapia hormonal o la radiación ósea se podrían usar para aliviar el dolor producido por las metástasis. La prostatectomía radical se comparó con la conducta expectante o la vigilancia activa/seguimiento activo en hombres con enfermedad en estadio temprano (es decir, estadios clínicos T1b, T1c o T2) (201).

En contraste, la estrategia de vigilancia activa/seguimiento activo es diferir el tratamiento de la enfermedad clínicamente localizada, pero hacer un seguimiento periódico del

paciente e iniciar el tratamiento local con intención curativa si se presenta cualquier signo de progresión tumoral (202), (203), (204), (205). La intención es evitar la morbilidad que causa el tratamiento en los hombres que presentan enfermedad de crecimiento lento o sin progresión, pero conservar la capacidad de curarlos si hay progresión tumoral. Con frecuencia, la vigilancia activa/seguimiento activo incluye lo siguiente:

- Visitas periódicas del paciente.
- Exámenes digitales del recto.
- Pruebas del antígeno prostático específico (PSA).
- Ecografía transrectal (en algunas series).
- Biopsias transrectales con aguja (en algunas series).

La selección de los pacientes, los intervalos entre las pruebas y las pruebas específicas, así como los criterios de intervención, son arbitrarios y no se han establecido en ensayos controlados.

En los Estados Unidos, como en otros entornos donde los exámenes de detección con la prueba del PSA son de uso generalizado, los resultados del tratamiento conservador del cáncer de próstata localizado son particularmente favorables. En conjunto, los hombres sometidos a conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo (según los distintos criterios de cada estudio) presentaron tasas de mortalidad específicas por cáncer de próstata que oscilan entre 1 y 10 % (con las tasas más favorables en las series más recientes) (206), (207), (208), (209), (210), (211), (212), (213), (214). Por lo tanto, la mayoría de los hombres con cáncer de próstata identificado mediante exámenes de detección son aptos para someterse a vigilancia activa/seguimiento activo; el tratamiento definitivo se reserva para cuando se presentan signos de progresión tumoral. Esto último se observó con suma claridad en el gran ensayo aleatorizado Prostate Testing for Cancer Treatment (ProtecT [NCT02044172 y ISRCTN20141297]) en el que se comparó el seguimiento activo, la prostatectomía radical y la radioterapia (215).

3.1.2. Prostatectomía radical

Por lo habitual, la prostatectomía radical se reserva para los pacientes que cumplen las siguientes condiciones: (216), (217), (218).

- Tienen buena salud y eligen una intervención quirúrgica.
- Tienen un tumor limitado a la próstata (estadio I y estadio II).

La prostatectomía se puede realizar con un abordaje perineal o retropúbico. El abordaje perineal exige una incisión separada para la disección de ganglios linfáticos. La linfadenectomía laparoscópica es técnicamente posible y se logra con mucha menos morbilidad para el paciente (219). Para ganglios pequeños, bien diferenciados, la incidencia de afectación en los ganglios pélvicos es menor de 20 % y se puede omitir su disección (220). Para tumores más grandes, menos diferenciados, la disección de ganglios linfáticos pélvicos es más importante. La utilidad de la disección de ganglios pélvicos (es decir, cirugía abierta o laparoscópica) en estos casos no es terapéutica, pero libra a los pacientes con afectación ganglionar de la morbilidad que causa una prostatectomía. Por lo habitual, no se lleva a cabo una prostatectomía radical si la evaluación de los cortes congelados de ganglios pélvicos revela metástasis; tales pacientes se deben tener en cuenta para participar en ensayos clínicos en curso o recibir radioterapia para el control local de los síntomas.

No está establecida la función de la terapia hormonal preoperatoria (neoadyuvante) (221), (222).

Después de una prostatectomía radical, la evaluación patológica estratifica la extensión del tumor en las clases siguientes:

- Enfermedad con márgenes positivos: la incidencia de recidiva de la enfermedad aumenta cuando los márgenes tumorales están afectados por cáncer (206), (223), (224). No se notificaron sistemáticamente los resultados del desenlace en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.

- Enfermedad confinada en la pieza de prostatectomía: la incidencia de recidiva de la enfermedad aumenta cuando el tumor no está confinado en la pieza (extracapsular) (206), (224)
- Enfermedad confinada en el órgano: los pacientes con enfermedad extraprostática (no confinada en el órgano) son aptos para participar en ensayos clínicos como, por ejemplo, el ensayo RTOG-9601 (NCT00002874) del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) que ya se completó. En estos ensayos se incluyó la evaluación de la administración de radiación posoperatoria, sustancias citotóxicas y terapia hormonal con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL-HL) o antiandrógenos.

3.1.2.1. Prostatectomía radical comparada con otras opciones de tratamiento

En 1993, se realizó una revisión estructurada de la bibliografía de 144 artículos en un intento por comparar las siguientes tres estrategias principales de tratamiento para el cáncer de próstata clínicamente localizado: (225)

1. Prostatectomía radical.
2. Radioterapia definitiva.
3. Observación (conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo).

Los autores concluyeron que una notificación deficiente y factores de selección dentro de las series obstaculizaron una comparación válida de la eficacia de las tres estrategias de tratamiento.

En una revisión de la bibliografía de series de casos de pacientes con enfermedad palpable, clínicamente localizada, los autores encontraron que las tasas de supervivencia específica por cáncer de próstata a 10 años fueron mejores en las series de prostatectomía radical (cerca de 93 %), peores en las series de radioterapia (cerca de 75 %) e intermedias con tratamiento diferido (cerca de 85 %) (226). Puesto que es muy poco probable que la radioterapia empeore la supervivencia específica por la enfermedad, la explicación más

probable es que los factores de selección afectan la elección del tratamiento. Tales factores de selección hacen que las comparaciones de estrategias terapéuticas sean imprecisas (227).

En ensayos clínicos aleatorizados, se comparó la prostatectomía radical con la conducta expectante o la vigilancia activa/el seguimiento activo en hombres con enfermedad en estadio temprano (es decir, estadios clínicos T1b, T1c o T2), con resultados contradictorios. Es posible que la diferencia en los resultados se deba al modo en que se realizó el diagnóstico de cáncer de próstata.

Datos probatorios (prostatectomía radical vs. conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo):

En un ensayo aleatorizado realizado en Suecia en la época anterior a los exámenes de detección con la prueba del PSA, se asignó al azar a 695 hombres con cáncer de próstata a someterse a prostatectomía radical en comparación con conducta expectante. Solo en alrededor de 5 % de los hombres que participaron en el ensayo se realizó el diagnóstico a partir de un examen de detección con la prueba del PSA. En consecuencia, los hombres presentaban una enfermedad local más extensa, que es el caso característico de los hombres con diagnóstico de cáncer de próstata en los Estados Unidos (228), (229), (230)

La mortalidad general acumulada a los 18 años fue de 56,1 % en el grupo de prostatectomía radical y de 68,9 % en el grupo de conducta expectante (diferencia absoluta, 12,7 %; intervalo de confianza [IC] 95 %, 5,1–20,3 puntos porcentuales; riesgo relativo [RR]_{de muerte}, 0,71; IC 95 %, 0,59–0,86). (230).

La incidencia acumulada de muertes por cáncer de próstata a los 18 años fue de 17,7 vs. 28,7 % (diferencia absoluta, 11,0 %; IC 95 %, 4,5–17,5 puntos porcentuales; RR_{de muerte por cáncer de próstata}, 0,56; IC 95 %, 0,41–0,77). (230).

En un análisis posterior de subconjunto, la mejora en la mortalidad general y la específica por cáncer de próstata relacionada con una prostatectomía radical se restringió a hombres menores de 65 años.

El Prostate Intervention Versus Observation Trial (PIVOT-1 o VA-CSP-407 [NCT00002606]) es un ensayo aleatorizado que se condujo en la era de los exámenes de detección con la prueba del PSA en el que se comparó directamente la prostatectomía radical con la conducta expectante. De noviembre de 1994 hasta enero de 2002, se asignó al azar a 731 hombres de 75 años o menos, con cáncer de próstata localizado (estadio T1–2, NX, M0, con PSA sanguíneo <50 ng/ml) y una esperanza de vida mínima de 10 años, a someterse a una prostatectomía radical o a conducta expectante (201), (231), (232)

Alrededor de 50 % de los hombres tenía una enfermedad no palpable, identificada mediante exámenes de detección.

Después de una mediana de seguimiento de 12,7 años (intervalo hasta cerca de 19,5 años), la mortalidad por todas las causas fue de 61,3 % en el grupo de prostatectomía vs. 66,8 % en el grupo de conducta expectante; la diferencia absoluta fue de 5,5 puntos porcentuales (IC 95 %, -1,5–12,4), que no fue estadísticamente significativa (cociente de riesgos instantáneos [CRI], 0,84; IC 95 %, 0,70–1,01). La mortalidad específica por cáncer de próstata fue de 7,4 vs. 11,4 %, y tampoco fue estadísticamente significativa (CRI, 0,63; IC 95 %, 0,3–1,02).

Aunque en el grupo de observación fue más frecuente que se administrara tratamiento para la progresión de la enfermedad, la mayor parte del tratamiento fue para la progresión asintomática, local o bioquímica (PSA).

Según lo previsto, la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil o sexual fueron más frecuentes en el grupo de prostatectomía durante al menos 10 años de seguimiento. Las diferencias absolutas en el uso de toallas urinarias absorbentes notificado por los pacientes fue más alta en el grupo de cirugía en más de 30 puntos porcentuales en todos los momentos de evaluación durante al menos 10 años. Las limitaciones de las actividades de la vida diaria relacionadas con la enfermedad o el tratamiento fueron mayores para el grupo de cirugía que para el grupo de observación durante 2 años, pero luego fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En el ensayo ProtecT (NCT02044172 y ISRCTN20141297), se sometió a prueba del PSA a 82 429 hombres y se diagnosticó cáncer de próstata clínicamente localizado a 2664 hombres, de los cuales 1643 (mediana de edad de 62 años, que oscilaba entre 50 y 69 años) otorgaron consentimiento para su asignación al azar a grupos de comparación de seguimiento activo, prostatectomía radical (con preservación neural, en lo posible) y radioterapia de haz externo conformada de 3-D (74 Gy en 37 fracciones). El criterio de valoración primario fue la mortalidad específica por cáncer de próstata (215).

Tras una mediana de seguimiento de 10 años, hubo 17 muertes por cáncer de próstata, sin diferencias de significación estadística entre los 3 grupos del estudio ($P = 0,48$). Las tasas de supervivencia específicas del cáncer de próstata a 10 años fueron de 98,8 % en el grupo de vigilancia activa, 99,0 % en el grupo de prostatectomía radical y 99,6 % en el grupo de radioterapia (215).

Del mismo modo, la tasa de mortalidad por todas las causas fue casi idéntica en los 3 grupos del estudio: 10,9 muertes en el grupo de vigilancia activa, 10,1 en el grupo de prostatectomía radical y 10,3 en el grupo de radioterapia por 1000 años-persona ($P = 0,87$) (215)

Hubo diferencias de significación estadística en la progresión a la enfermedad metastásica en los grupos de tratamiento (vigilancia activa, 33/545; prostatectomía radical, 13/553; radioterapia, 16/545) que surgieron después de 4 años, pero estas diferencias no se tradujeron en ninguna diferencia en la mortalidad a los 10 años de seguimiento. A lo largo de los 10 años, 52 % de los pacientes necesitaron intervención activa.

Como se esperaba, hubo diferencias considerables en los desenlaces notificados por los pacientes entre los tres abordajes terapéuticos (215). En un estudio secundario de los desenlaces notificados por los pacientes hasta 6 años después de la aleatorización se revelaron los siguientes datos:

Los hombres en el grupo de prostatectomía radical presentaron tasas considerables de

incontinencia urinaria (por ejemplo, 46 % notificaron el uso de uno o más toallas absorbentes al día a los 6 meses y 17 % a los 6 años); en los otros 2 grupos del estudio se notificaron muy pocos casos de incontinencia urinaria.

El funcionamiento sexual también fue más desfavorable en el grupo de prostatectomía radical (por ejemplo, a los 6 meses, 12 % de los hombres notificaron tener erecciones firmes para el coito, en comparación con 22 % en el grupo de radioterapia y 52 % en el grupo de vigilancia activa).

El funcionamiento intestinal, sin embargo, fue peor en el grupo de radioterapia (por ejemplo, alrededor de 5 % notificaron la presencia de sangre en las heces al menos la mitad del tiempo a partir de los 2 años; esto no se notificó en el grupo de prostatectomía radical ni en el grupo de vigilancia activa).

3.1.2.2. Complicaciones de la prostatectomía radical

Las complicaciones de la prostatectomía radical son las siguientes:

Morbilidad y mortalidad relacionadas con la anestesia general y un procedimiento quirúrgico mayor (213), (233), (234).

Incontinencia urinaria e impotencia (235), (236), (237), (238), (239), (240), (241), (242).

Acortamiento del pene (243), (244), (245).

Hernia inguinal (246), (247), (248), (249), (250).

Incontinencia fecal (251)

Respecto a la morbilidad y mortalidad relacionadas con la prostatectomía radical, en un análisis de los archivos de Medicare sobre 101 604 prostatectomías radicales realizadas entre 1991 y 1994, se observó lo siguiente: (252).

Tasa de mortalidad operatoria a 30 días de 0,5 %.

Tasa de rehospitalización de 4,5 %.

Tasa de complicaciones importantes de 28,6 %.

Durante el período del estudio, estas tasas disminuyeron en 30, 8 y 12 %, respectivamente (252).

Las prostatectomías realizadas en hospitales donde se realizaron menos procedimientos que en aquellos donde se llevaron a cabo más procedimientos se relacionaron con lo siguiente: (233), (234).

Tasas más altas de mortalidad posoperatoria a los 30 días.

Complicaciones quirúrgicas importantes agudas y graves.

Estadías hospitalarias más prolongadas.

Tasas más altas de rehospitalización.

Las tasas de morbilidad y mortalidad operatorias aumentan con la edad. La comorbilidad, especialmente la enfermedad cardiovascular subyacente y los antecedentes de accidente cerebrovascular representan una parte del aumento de mortalidad relacionada con la edad a los 30 días.

En una cohorte de todos los hombres con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical entre 1990 y 1999 en Ontario, los hombres de 75 años sin comorbilidades tuvieron una mortalidad pronosticada a 30 días de 0,74 %. Las tasas de complicaciones quirúrgicas a los 30 días también dependieron más de la comorbilidad que de la edad (es decir, cerca de 5 vs. 40 % para hombres con 0 vs. ≥ 4 afecciones comórbidas subyacentes, respectivamente) (234).

La incontinencia urinaria y la impotencia son complicaciones que se pueden deber a una prostatectomía radical y que se consideraron en múltiples estudios.

Datos probatorios: (incontinencia urinaria e impotencia después de una prostatectomía radical):

En una serie grande de casos de hombres sometidos a la técnica anatómica (preservadora de nervios) de prostatectomía radical, se notificó lo siguiente: (236).

Alrededor de 6 % de los hombres necesitaron usar toallas absorbentes para la incontinencia urinaria, pero otra proporción desconocida de hombres sufrieron goteo urinario ocasional.

Cerca de 40 a 65 % de los hombres sexualmente potentes antes de la cirugía conservaron una potencia adecuada para la penetración vaginal y el coito. La preservación de la potencia con esta técnica depende del estadio del tumor y la edad del paciente, pero la operación probablemente induce por lo menos un déficit parcial en casi todos los pacientes.

En una encuesta nacional de pacientes de Medicare sometidos a prostatectomía radical entre 1988 y 1990, se notificó más morbilidad que en la serie antes notificada (253).

Más de 30 % de los hombres manifestaron necesitar toallas absorbentes o pinzas para la incontinencia urinaria; 63 % de todos los pacientes informaron sobre un problema en curso con la incontinencia.

Cerca de 60 % de los hombres informaron no tener erecciones desde la cirugía; casi 90 % de los hombres no tenían una erección suficiente para el coito durante el mes anterior a la encuesta.

Alrededor de 28 % de los pacientes informaron el seguimiento del tratamiento del cáncer con radioterapia o terapia hormonal durante los 4 años posteriores a su prostatectomía.

En el Prostate Cancer Outcomes Study, un estudio longitudinal de una cohorte de la población de 901 hombres de 55 a 74 años sometidos recientemente a

prostatectomía radical por cáncer de próstata, se notificó lo siguiente: (238).

De todos los hombres, 15,4 % sufrían de incontinencia urinaria frecuente o carecían de control urinario 5 años después de la cirugía.

De aquellos estudiados, 20,4 % usaban paños absorbentes para mantenerse secos.

De los hombres, 79,3 % informaron no poder tener una erección suficiente para el coito.

En una encuesta transversal de pacientes de cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical, radioterapia, o conducta expectante y vigilancia activa en un entorno de un seguro de atención médica controlada, se observó una importante disfunción sexual y urinaria en el grupo de prostatectomía (239).

Los resultados notificados por los pacientes fueron congruentes con aquellos de la encuesta nacional de Medicare.

Además, aunque la potencia estadística fue limitada, las diferencias en disfunción sexual y urinaria entre los hombres sometidos a una prostatectomía radical para preservar la función nerviosa o a una prostatectomía radical estándar no fueron estadísticamente significativas. Este tema necesita más estudio.

En series de casos de 93, 459 y 89 hombres sometidos a prostatectomía radical por cirujanos experimentados, se observaron tasas de impotencia tan altas como las de la encuesta nacional de Medicare cuando se hicieron preguntas cuidadosas a los hombres sobre su potencia sexual, aunque los hombres de estas series de casos fueron más jóvenes en promedio que los de la encuesta de Medicare (240), (241), (242). En una de las series de casos se usó el mismo cuestionario que en la encuesta de Medicare (240). La tasa de incontinencia urinaria en esa serie también fue similar a la de la encuesta de Medicare.

A menudo, se notifican diferencias entre las encuestas de población y las series de casos de centros individuales. Las razones podrían obedecer a los siguientes aspectos:

- Diferencias de edad entre las poblaciones.
- Pericia quirúrgica en los principales centros notificadores.
- Factores relacionados con la selección de pacientes.
- Sesgo de publicación de las series favorables.
- Diferentes métodos de recolección de información de los pacientes.

En cuanto al acortamiento del pene, en las series de casos de hombres sometidos a prostatectomía radical, se observó una reducción de la longitud del pene (1 a 2 cm en promedio) (243), (244), (245). La consecuencia funcional del acortamiento no se ha estudiado bien, pero es notable para algunos hombres.

En un registro de hombres con una concentración del PSA en aumento después del tratamiento inicial de cáncer de próstata clínicamente localizado, 19 de 510 hombres (3,7 %) sometidos a prostatectomía radical se quejaron por la reducción del tamaño del pene (254). Sin embargo, los datos se basaron en notificaciones de los médicos de las quejas de los pacientes en lugar del cuestionamiento directo de los pacientes o los registros de medición de la longitud del pene antes y después del tratamiento. Asimismo, la muestra de estudio se restringió a pacientes con recidiva tumoral conocida o presunta, lo que dificulta la generalización.

En algunas de las series de casos con seguimiento longitudinal, pero no en todas, se ha notificado la recuperación de la longitud del pene al tamaño preoperatorio al cabo de 1 a 2 años (255).

Se notificó la hernia inguinal como una complicación de la prostatectomía radical.

Datos probatorios: (hernia inguinal después de una prostatectomía radical);

En estudios de cohorte retrospectivos y series de casos, se observó un aumento de incidencia de hernia inguinal que oscila entre 7 y 21 % en hombres sometidos a prostatectomía radical; las tasas alcanzan su punto máximo dentro de los 2 años de la

cirugía (246), (247), (248), (249), (250).

Los estudios de observación indican que las tasas son más altas cuando se comparan con las de los hombres sometidos solo a una biopsia de próstata, resecciones transuretrales y prostatectomía simple abierta por una enfermedad benigna, (246), (247). o en hombres con cáncer de próstata sometidos solo a disección de ganglios linfáticos pélvicos o radioterapia (246), (248), (249).

Aunque las observaciones de aumento de tasas de hernia inguinal después de una prostatectomía radical concuerdan, es posible que los hombres con cáncer de próstata a los que los urólogos dieron seguimiento minucioso podrían tener tasas de detección de hernia más altas como resultado de exámenes frecuentes o pruebas de diagnóstico con imágenes (es decir, sesgo de detección). Se debe concientizar a los hombres de esta complicación posible de la prostatectomía.

La prostatectomía radical puede causar incontinencia fecal; la incidencia varía según el método quirúrgico (251).

Datos probatorios (incontinencia fecal después de una prostatectomía radical):

En una encuesta nacional de una muestra de 907 hombres sometidos a prostatectomía radical por lo menos 1 año antes de la encuesta, 32 % de los hombres sometidos a una prostatectomía radical perineal (con preservación de los nervios) y 17 % de los hombres sometidos a prostatectomía radical retropúbica informaron sobre accidentes de incontinencia fecal. De los encuestados, 10 % informaron sobre incontinencia fecal moderada y 4 %, sobre incontinencia de grandes cantidades de materia fecal. Menos del 15 % de los hombres con incontinencia fecal habían informado esto a un médico o un proveedor de atención de la salud (251).

3.1.3.Radioterapia y terapia radiofarmacéutica

3.1.3.1.Radioterapia de haz externo

Los pacientes aptos para radioterapia definitiva deben tener un diagnóstico patológico confirmado de que el cáncer está clínicamente confinado en la próstata o en los tejidos circundantes (estadio I, estadio II y estadio III). No son necesarias la estadificación con laparotomía y la disección de los ganglios linfáticos.

La radioterapia puede ser una buena opción para los pacientes que se consideran médicamente inadecuados para una prostatectomía radical. Es posible tratar a estos pacientes con una tasa baja aceptable de complicaciones si se presta atención cuidadosa a la técnica de administración (256).

Los resultados a largo plazo de la radioterapia dependen del estadio y se relacionan con la dosimetría de la radiación.

Datos probatorios (radioterapia de haz externo [RHE]):

En una revisión retrospectiva de 999 pacientes tratados con radioterapia de megavoltaje, se observó que las tasas de supervivencia por causa específica a los 10 años variaron considerablemente según el estadio T: T1 (79 %), T2 (66 %), T3 (55 %) y T4 (22 %) (257). Una concentración sérica inicial del PSA mayor de 15 ng/ml predice un fracaso probable de la radioterapia convencional (258).

En varios estudios aleatorizados se observó una mejora en la ausencia de recidiva bioquímica (según el PSA) con dosis más altas de radioterapia (74–79 Gy) en comparación con dosis más bajas (64–70 Gy) (259), (260), (261), (262). Las dosis más altas se administraron mediante técnicas conformadas.

En ninguno de los estudios se demostró un beneficio de las dosis más altas para la supervivencia por causa específica. Por ejemplo, en el estudio MRC-RT01 [NCT00003290], diseñado para detectar diferencias tanto en las características

bioquímicas de la supervivencia sin progresión (SSP) como una diferencia de 15 % en la supervivencia general (SG), se asignó al azar a 843 hombres con cáncer de próstata en estadios T1b a T3a, N0, M0 a recibir 64 Gy en 32 fracciones vs. 74 Gy en 37 fracciones mediante administración conformada (262). Los hombres en ambos grupos del estudio recibieron inyecciones neoadyuvantes de un agonista de la HL-HL cada 4 semanas durante 3 a 6 meses antes de recibir radioterapia y durante el ciclo de radiación.

Después de una mediana de seguimiento de 10 años y a pesar de la mejora estadísticamente significativa de la SSP bioquímica con dosis más altas de radiación, la SG a 10 años fue la misma en ambos grupos: 71 % (CRI, 0,99; IC 95 %, 0,77–1,28; $P = 0,96$). Del mismo modo, no hubo diferencias en la supervivencia específica por cáncer de próstata.

Otro estudio en curso del RTOG (RTOG-0126 [NCT00033631]) se diseñó para evaluar la SG.

La radioterapia profiláctica dirigida a los ganglios linfáticos que no estén clínica o patológicamente comprometidos no parece mejorar la SG o la supervivencia específica por cáncer de próstata, como se observó en el ensayo RTOG-7706, por ejemplo (263).

Radioterapia de haz externo hipofraccionada versus radioterapia convencional:

Los regímenes de administración más adecuados de la radioterapia hipofraccionada (menos fracciones con una dosis mayor por fracción) parecen lograr resultados similares a los regímenes de radiación convencional, por lo menos en cuanto a los resultados intermedios de SSE y supervivencia sin fracaso (grados de comprobación bajos que no se sabe si se traducen en desenlaces clínicos). Sin embargo, es posible que la radiación hipofraccionada ocasione mayor toxicidad que las dosis estándar según el tipo de régimen de administración que se utilice (264).

Datos probatorios (RHE convencional vs. RHE hipofraccionada):

En un ensayo aleatorizado pequeño, primordialmente de un centro de tratamiento, se

encontró que el hipofraccionamiento convencional no fue superior al fraccionamiento convencional (265). En el ensayo, se asignó al azar a 303 hombres evaluables para recibir radioterapia de intensidad modulada (RTIM) por un total de 76 Gy en 38 fracciones a 2,0 Gy por fracción (RTIM convencional [RTIMC]) en comparación con RTIM por un total de 70,2 Gy en 26 fracciones a 2,7 por fracción (RTIM hipofraccionada [RTIMH]).

El criterio de valoración principal fue el fracaso bioquímico o clínico de la enfermedad (FBCE). Las tasas de FBCE a 5 años en ambos grupos fue de 21,4 % para el grupo de RTIMC (IC 95 %, 14,8–28,7 %) y de 23,3 % para el grupo de RTIMH (IC 95 %, 16,4–31,0 %), $P = 0,75$.

De igual forma, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los criterios de valoración secundarios en cuanto a la mortalidad general, la mortalidad específica por cáncer de próstata, el fracaso local en la próstata o el fracaso distante, aunque las tasas de mortalidad fueron bajas y el ensayo tuvo poca potencia estadística para los criterios de valoración de la mortalidad (265).

En un ensayo multicéntrico mucho más grande, Conventional or Hypofractionated High-Dose Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer (CHHiP) [NCT00392535], 3216 hombres con cáncer en estadios T1b–T3a, N0, M0 y cálculo de riesgo de compromiso de vesícula seminal de menos de 30 % fueron asignados al azar para recibir 74 Gy en 37 fracciones (grupo de fracción convencional), 60 Gy en 20 fracciones o 57 Gy en 19 fracciones (proporción 1:1:1) (266), (267). El ensayo se diseñó como un estudio de ausencia de inferioridad.

Se notificó un criterio primario de valoración de fracaso del tratamiento bioquímico o clínico después de una mediana de seguimiento de 62,4 meses. Las tasas de supervivencia sin fracaso a 5 años fueron de 88,3 % (convencional, grupo de 74 Gy), 90,6 % (grupo de 60 Gy) y 85,9 % (grupo de 57 Gy). El grupo de 60 Gy hipofraccionados cumplió con los criterios de ausencia de inferioridad en comparación con el grupo de 74 Gy fraccionados, pero no así el grupo de 57 Gy. (267).

Las tasas de mortalidad general fueron similares en los tres grupos: 9, 7 y 8 %. (267).

Se realizó un subestudio de calidad de vida (CV) de 2100 participantes; 2 años después de la participación en el estudio (mediana de seguimiento, 50 meses), se observaron desenlaces clínicos casi idénticos notificados por los pacientes de los 3 grupos (266).

El desenlace clínico principal notificado por los pacientes fueron las molestias intestinales. La frecuencia de las molestias moderadas fue de 5, 6 y 5 % en los 3 grupos de estudio. Menos de 1 % de los hombres de cada grupo de estudio notificaron molestias graves.

De igual forma, no hubo diferencias en ningún otro criterio de valoración secundario, entre estos, calidad de vida general, molestias urinarias generales y molestias sexuales generales.

En otro ensayo aleatorizado multicéntrico de Hypofractionated versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Prostate Cancer (estudio HYPRO [ISRCTN85138529]), se compararon dosis de radioterapia convencional (78 Gy en 39 fracciones en el transcurso de 8 semanas) con dosis de radiación hipofraccionada (64,6 Gy en 19 fracciones en el transcurso de 6,5 semanas) en un diseño de ausencia de inferioridad para el hipofraccionamiento en 820 hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto (estadios T1b–T4, NX–0, MX–0). , (268). La mediana de seguimiento fue de 60 meses.

El criterio primario de valoración, supervivencia sin recaída a 5 años, fue similar en los dos grupos del estudio: 80,5 % (IC 95 %, 75,7–84,4) con hipofraccionamiento vs. 77,1% (IC 95 %, 71,9–81,5) con fraccionamiento convencional (CRI, 0,86; IC 95 %, 0,63–1,16; $P = 0,36$). (268) También fue similar la supervivencia general a 5 años en los dos grupos: 86,2 % (IC 95 %, 82,3–89,4) con hipofraccionamiento vs. 85,9 % (IC 95 %, 81,8–89,2) con fraccionamiento convencional (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,71–1.46; $P = 0,92$). (268).

En cuanto a la toxicidad (criterios de valoración primordiales de efectos tóxicos de grado 2 o más, de tipo genitourinario [GU] o gastrointestinal [GI] a los 3 años), no se logró determinar la ausencia de inferioridad de la radioterapia hipofraccionada después de una

mediana de seguimiento de 5 años: toxicidad GU acumulada de 41,3 % con radioterapia hipofraccionada vs. 39 % con la dosis de radioterapia convencional (CRI, 1,16; IC 90 %, 0,98–1,38); toxicidad GI de 21,9 vs. 17,7 % (CRI, 1,19; IC 90 %, 0,93–1,52).

La toxicidad GU de grado 3 o mayor fue más alta en el grupo de hipofraccionamiento: 19,0 vs. 12,9 % ($P = 0,02$).

La frecuencia de las deposiciones (≥ 6 por día) fue más alta en el grupo de hipofraccionamiento: 7 vs. 3 % ($P = 0,034$).

El RTOG informó de un ensayo de ausencia de inferioridad de 1115 hombres con cáncer de próstata de riesgo bajo (T1b–T2c) que fueron asignados de manera aleatorizada a recibir radioterapia hipofraccionada (70 Gy en 28 fracciones en el transcurso de 5,6 semanas) en comparación con dosis de radioterapia convencional (73,8 Gy en 41 fracciones en el transcurso de 8,2 semanas) (269).

Después de una mediana de seguimiento de 5,8 años, el grupo de radioterapia hipofraccionada cumplió con los criterios prospectivos de ausencia de inferioridad en cuanto a la SSE: 86,3 % con radioterapia hipofraccionada vs. 85,3 % con las dosis de radioterapia convencional (consecuente con el CRI, $<1,52$; $P < 0,001$ para la hipótesis de ausencia de inferioridad) (269).

Hubo 49 muertes en el grupo de radioterapia hipofraccionada y 51 muertes en el grupo de dosis de radioterapia convencional (CRI para la SG, 0,95; dosis de radioterapia convencional vs. radioterapia hipofraccionada; IC 95 %, 0,64–1,41).

No obstante, la toxicidad GI tardía de grado 2 o mayor, fue más grave en el grupo de radioterapia hipofraccionada: 22,4 vs. 14,0 % ($P = 0,002$); también se presentó una tendencia hacia una toxicidad GU tardía más grave de grado 2 o mayor: 29,7 vs. 22,8 % ($P = 0,06$).

En un ensayo multicéntrico (NCT00304759), 1206 hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio (puntaje de Gleason T1–2a ≤ 6 , PSA 10,1–20 ng/ml; puntaje de Gleason

T2b–2c ≤ 6 , PSA ≤ 20 ng/ml; o puntaje de Gleason T1–2 = 7, PSA ≤ 20 ng/ml) se asignaron de forma aleatoria en un ensayo con diseño de ausencia de inferioridad para que recibieran radioterapia convencional (78 Gy en 39 fracciones) en comparación con radioterapia hipofraccionada (60 Gy en 20 fracciones) (270).

Tras una mediana de seguimiento de 6 años (máximo de 10 años), el criterio de valoración primario de fracaso bioquímico-clínico (87 %, fracaso según la concentración del PSA) fue casi idéntico para cada plan de radioterapia (85 % en ambos grupos; [SSE, IC 95 %, 82 a 88 %]; CRI, 0,96; IC 90 %, 0,77–1,20) (270).

El ensayo tuvo una potencia insuficiente para detectar cualquier diferencia en la mortalidad general y la mortalidad específica por cáncer de próstata. Solo hubo 12 defunciones por cáncer de próstata en el grupo de radioterapia convencional y 10 defunciones en el grupo de radioterapia hipofraccionada. Solo 14 % de todas las defunciones se atribuyeron al cáncer de próstata.

Los efectos tóxicos genitourinarios y gastrointestinales a plazo corto y largo fueron similares en ambos grupos del estudio.

3.1.3.2. Braquiterapia

Los pacientes sometidos a braquiterapia a menudo se seleccionan por las siguientes características favorables:

- Puntaje de Gleason bajo.
- Concentración baja del PSA.
- Tumores en estadios T1 o T2.

Se necesitan más información y estudio para definir mejor los efectos de la braquiterapia intersticial moderna sobre el control de la enfermedad y la CV para determinar la contribución de una selección favorable de pacientes a los desenlaces (271).

3.1.3.3.Terapia radiofarmacéutica

El radio Ra 223 (^{223}Ra) emite partículas α (es decir, dos protones y dos neutrones unidos, de forma idéntica a un núcleo de helio) con una semivida de 11,4 días. Se administra por vía intravenosa y se absorbe de manera selectiva por el estroma óseo recién formado. Las partículas α de alta energía tienen un alcance corto de menos de 100 μm . Se ha observado que el ^{223}Ra mejoró la SG en los pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas. En un ensayo aleatorizado, controlado y con enmascaramiento doble, se asignó al azar a 921 hombres con cáncer de próstata sintomático resistente a la castración, 2 o más metástasis y sin metástasis viscerales, a recibir ^{223}Ra versus placebo en una proporción 2:1. El ^{223}Ra produjo una mejora de la SG con significación estadística (mediana 14,9 vs. 11,3 meses), la tasa de episodios óseos sintomáticos (33 vs. 38 %), y de la compresión de la médula espinal (4 vs. 7 %) (272), (273). Con la administración de una dosis de 50 kBq por kilogramo de peso corporal cada 4 semanas en 6 inyecciones, los efectos secundarios fueron similares a los del grupo de placebo.

3.1.3.4.Complicaciones de la radioterapia

La RHE definitiva puede producir cistitis, proctitis y enteritis agudas (216), (235), (274), (275), (276), (277). En general, estas afecciones son reversibles, pero pueden ser crónicas y, con poca frecuencia, es necesaria una intervención quirúrgica (277).

En una encuesta transversal de pacientes de cáncer de próstata tratados en un entorno de un seguro de atención médica controlada con prostatectomía radical, radioterapia, o conducta expectante y vigilancia activa, se observó una importante disfunción sexual y urinaria en el grupo de radioterapia (239).

También se sabe que la radiación es cancerígena (278), (279). La RHE para el cáncer de próstata se relaciona con un aumento del riesgo tanto de cáncer de vejiga como de cáncer gastrointestinal. La braquiterapia se relaciona con un aumento de riesgo de cáncer de vejiga.

3.1.3.5.Reducción de las complicaciones

En la mayoría de los casos, la potencia sexual se preserva en el corto plazo con radioterapia, pero parece disminuir con el tiempo (277). El citrato de sildenafil es eficaz para el tratamiento de la disfunción sexual de algunos hombres después de la radioterapia.

Datos probatorios (reducción de las complicaciones):

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de diseño cruzado (RTOG-0215 [NCT00057759]), que ya se completó, de 60 hombres sometidos a radioterapia por cáncer de próstata clínicamente localizado y que informaron sufrir de una disfunción eréctil que comenzó después de su radioterapia, 55 % informaron que lograron tener coito satisfactorio después de tomar sildenafil en comparación con 18 % después de haber tomado un placebo ($P < 0,001$) (280).

En un ensayo aleatorizado (RTOG-0831 [NCT00931528]) de 121 hombres con funcionamiento eréctil intacto, se comparó la administración preventiva diaria de tadalafilo (5 mg por vía oral cada día) con placebo durante 24 semanas desde el comienzo de la RHE o la braquiterapia (281).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el funcionamiento eréctil espontáneo (criterio primario de valoración) ni en ninguna otra medida de funcionamiento sexual.

La morbilidad se puede reducir mediante el empleo de técnicas sofisticadas de radioterapia, tales como el uso de aceleradores lineales, y simulación y planificación del tratamiento cuidadosos (282).

Datos probatorios (radioterapia conformada tridimensional vs. radioterapia convencional):

En un estudio aleatorizado sin enmascaramiento, se compararon los efectos secundarios de dosis similares de radioterapia conformada tridimensional y de radioterapia convencional (dosis total = 60–64 Gy) (283)

No se observaron diferencias en la morbilidad aguda y los efectos secundarios tardíos suficientemente graves como para necesitar hospitalización fueron poco frecuentes con ambas técnicas; sin embargo, la incidencia acumulada de proctitis leve o grave fue menor en el grupo de radiación conformada que en el grupo de tratamiento estándar (37 vs. 56 %; $P = 0,004$). Los síntomas urinarios fueron similares en los 2 grupos de tratamiento, así como las tasas de control local del tumor y las de SG a los 5 años de seguimiento.

La radioterapia se puede administrar después de la disección de ganglios linfáticos extraperitoneales sin un aumento de complicaciones, si se presta una atención minuciosa a la técnica de radiación. El campo de tratamiento no deberá incluir el área que contenía los ganglios pélvicos disecados. La resección transuretral de próstata (RTUP) previa se relaciona con un aumento del riesgo de estenosis superior al observado con radioterapia sola pero, si se difiere la radioterapia de 4 a 6 semanas después de la RTUP, el riesgo de estenosis es más bajo (284), (285), (286). La RTUP antes del tratamiento para aliviar los síntomas de obstrucción se relacionó con diseminación tumoral; sin embargo, el análisis multivariado de casos estadificados por sus características histopatológicas indica que esto se puede deber a un pronóstico precario subyacente de los casos que necesitan de una RTUP más que al resultado del procedimiento en sí (287).

3.1.3.6. Comparación de las complicaciones de la radioterapia y de la prostatectomía radical

En general, la prostatectomía radical se relaciona con una tasa más alta de incontinencia urinaria e impotencia sexual prematura, pero con una tasa más baja de incontinencia fecal y lesión rectal. Sin embargo, con el tiempo, las diferencias en impotencia sexual disminuyen debido a que el riesgo aumenta con el tiempo transcurrido desde la radiación. Muchos de los efectos secundarios de la terapia local definitiva para el cáncer de próstata persisten incluso después de más de 10 años de la terapia; los problemas urinarios y la impotencia sexual quizá empeoren con la edad (288).

Datos probatorios (complicaciones de la prostatectomía radical vs. radioterapia):

Se informó de un estudio de población de beneficiarios de Medicare que habían recibido radioterapia como tratamiento primario para el cáncer de próstata (similar en diseño a la encuesta de pacientes de Medicare sometidos a prostatectomía radical, (253) descrita más arriba); se observaron diferencias importantes en los perfiles de morbilidad postratamiento entre la cirugía y la radioterapia (289).

Aunque los hombres sometidos a radioterapia eran mayores en el momento del tratamiento inicial, era menos probable que informaran de la necesidad de toallas absorbentes o pinzas para controlar la incontinencia urinaria (7 vs. más de 30 %).

Una proporción mayor de pacientes tratados con radioterapia antes de la cirugía informó que podían tener una erección suficiente para el coito en el mes previo a la encuesta (hombres <70 años, 33 % de los que recibieron radioterapia vs. 11 % de quienes se sometieron a cirugía sola; de los hombres \geq 70 años, 27 % que se sometieron a radioterapia vs. 12 % que se sometieron a cirugía sola).

Sin embargo, los hombres que recibieron radioterapia fueron más propensos a notificar problemas de funcionamiento intestinal; en especial, deposiciones frecuentes (10 vs. 3 %).

Al igual que en los resultados de la encuesta de pacientes quirúrgicos, alrededor de 24 % de los pacientes que recibieron radiación informaron sobre un tratamiento adicional posterior por la persistencia del cáncer conocido o sospechado, o por recidiva dentro de los 3 años del tratamiento primario.

En un estudio prospectivo de una cohorte comunitaria de hombres de 55 a 74 años tratados con prostatectomía radical (n = 1156) o RHE (n = 435), se intentó comparar las complicaciones agudas y crónicas de las dos estrategias de tratamiento después de ajustar por las diferencias iniciales en las características de los pacientes y su estado de salud (290).

En cuanto a la morbilidad aguda vinculada con el tratamiento, la prostatectomía radical se relacionó con tasas más altas de complicaciones cardiopulmonares (5,5 vs. 1,9 %) y la

necesidad de tratamiento por estenosis urinarias (17,4 vs. 7,2 %). La radioterapia se relacionó con proctitis rectal más aguda (18,7 vs. 1,6 %).

Con respecto a la morbilidad crónica relacionada con el tratamiento, la prostatectomía radical se relacionó con más incontinencia urinaria (9,6 vs. 3,5 %) e impotencia (80 vs. 62 %). La radioterapia se relacionó con disminuciones ligeramente mayores de funcionamiento intestinal.

3.1.4.Terapia hormonal y sus complicaciones

Se usan varios abordajes hormonales diferentes para el tratamiento de los distintos estadios del cáncer de próstata.

Estos abordajes son los siguientes:

3.1.4.1.Acetato de abiraterona

Se demostró que el acetato de abiraterona mejora la SG cuando se añade a la TPA en los hombres con cáncer de próstata en estadio avanzado que tienen una enfermedad sensible a la castración. El acetato de abiraterona por lo general se tolera bien; sin embargo, se relaciona con aumento de los efectos mineralocorticoides de hipertensión o hipopotasemia de grado 3 o 5 en comparación con la TPA sola (291). También se relaciona con aumento moderado de los trastornos respiratorios (292).

3.1.4.2.Orquiectomía bilateral

Los siguientes son los beneficios de la orquiectomía bilateral: (235).

- Facilidad del procedimiento.
- Cumplimiento.
- Reducción inmediata de las concentraciones de testosterona.
- De bajo costo con respecto a las otras formas de TPA.

Las siguientes son las desventajas de la orquiectomía bilateral:(235).

- Efectos psicológicos.
- Pérdida de libido.
- Impotencia menos reversible.
- Sofocos.
- Osteoporosis (293).

La orquiectomía bilateral también se relacionó con un riesgo elevado de enfermedad coronaria e infarto del miocardio (294), (295), (296), (297).

3.1.4.3.Terapia con estrógenos

Los estrógenos en una dosis de 3 mg al día de dietilestilbestrol (DES) alcanzarán concentraciones de testosterona en el punto de castración. De forma similar a la orquiectomía, es posible que los estrógenos causen pérdida de libido e impotencia. Los estrógenos también causan ginecomastia; se administran dosis bajas de radioterapia profiláctica dirigida a las mamas para prevenir esta complicación.

El DES ya no se fabrica o comercializa en los Estados Unidos, y rara vez se utiliza hoy en día debido al riesgo de efectos secundarios graves como infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y embolia pulmonar.

3.1.4.4.Terapia con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante

Los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL-HL), como leuprolida, goserelina y buserelina, disminuyen la testosterona a concentraciones de castración. De forma similar a la orquiectomía y los estrógenos, los agonistas de la HL-HL causan impotencia, sofocos y pérdida de libido. Se pueden presentar transitoriamente reacciones de exacerbación del tumor, pero es posible prevenirlas con antiandrógenos o estrógenos a corto plazo con una dosis baja durante varias semanas.

Hay algunas pruebas de que los agonistas de la HL-HL se relacionan con un aumento de

riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular; sin embargo, los resultados son contradictorios (294), (295), (296), (297, {Levine, 2010 #2400}).

Datos probatorios (agonistas de la HL-HL y enfermedad cardiovascular):

En un estudio de población realizado en el entorno del sistema del Departamento de Asuntos de los Veteranos, los agonistas de la HL-HL se relacionaron con un aumento del riesgo de diabetes, así como de enfermedades cardiovasculares, como enfermedad coronaria cardíaca, infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular (294), (295), (296).

En una revisión sistemática de las pruebas y metanálisis de 8 ensayos (4141 pacientes) de hombres con cáncer de próstata no metastásico que se asignaron al azar para recibir o no agonistas de la HL-HL, no se encontró diferencia en las tasas de muerte por enfermedad cardiovascular (11,0 vs. 11,2 %; RR_{de muerte}, 0,93; IC 95 %, 0,79–1,10; $P = 0,41$). (298). La mediana de seguimiento en esos estudios fue de 7,6 a 13,2 años. No se encontró exceso de riesgo de los agonistas de la HL-HL, independientemente de la duración del tratamiento o la edad del paciente (mediana de edad de <70 o ≥ 70 años).

3.1.4.5. Terapia antiandrogénica

Los antiandrogénicos utilizados para tratar el cáncer de próstata son la flutamida y la bicalutamida. En una revisión sistemática, se comparó información sobre la monoterapia antiandrogénica sin esteroides con la castración quirúrgica o clínica obtenida de 11 ensayos aleatorizados con 3060 hombres con enfermedad localmente avanzada, metastásica o recidivante después de que se administrara terapia local (299). El uso de antiandrógenos no esteroideos como monoterapia disminuyó la SG y aumentó la tasa de progresión clínica y fracaso del tratamiento (299).

El antiandrogénico puro flutamida puede producir diarrea, sensibilidad mamaria y náuseas. Los informes de casos muestran efectos tóxicos hepáticos mortales y no mortales (300).

La bicalutamida puede producir náuseas, sensibilidad mamaria, sofocos, pérdida de libido e impotencia

El antiandrógeno esteroideo acetato de megestrol inhibe la producción de andrógenos de modo incompleto y, por lo general, no se usa como tratamiento inicial.

Se necesitan estudios adicionales que evalúen los efectos de las distintas terapias hormonales en la CV. (301).

3.1.4.6. Terapia de privación androgénica

En una encuesta nacional de Medicare de hombres sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata, y que se sometieron o no a terapia de privación androgénica (TPA), inducida médica o quirúrgicamente, se observó que esta privación se relacionó con una disminución en las siguientes siete mediciones de CV relacionadas con la salud: (302).

- Efecto del cáncer y el tratamiento.
- Preocupaciones relacionadas con la imagen corporal.
- Salud mental.
- Salud en general.
- Actividad.
- Preocupaciones con respecto al cáncer y la muerte.
- Energía.

La TPA puede causar osteoporosis y fracturas óseas. En una muestra de una población de 50 613 pacientes de Medicare de 66 años o más seguidos durante una mediana de 5,1 años, los hombres tratados con una hormona liberadora de gonadotropina (HLGn) u orquiectomía presentaron una tasa de fracturas óseas de 19,4 frente a 12,6 % de los hombres que no habían recibido terapia de privación hormonal. El efecto fue similar en los hombres que tenían o no enfermedad ósea metastásica (303).

El uso de la TPA se puede relacionar con quejas sobre acortamiento del pene, aunque los datos son muy limitados (254). En un estudio de un registro de hombres con aumento del

PSA después del tratamiento inicial del cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con radioterapia y TPA, 6 de 225 hombres (2,7 %) se quejaron de reducción de tamaño del pene. De los 213 hombres tratados con radioterapia, pero sin TPA, ninguno se quejó de cambios en el tamaño del pene. Sin embargo, los datos se basan en informes médicos de las quejas de los pacientes en lugar del cuestionamiento directo del paciente o la medición de la longitud del pene antes y después del tratamiento. Además, la muestra del estudio se limitó a los pacientes con recidiva tumoral conocida o sospechada, lo que dificulta la generalización.

En los ensayos aleatorizados controlados con placebo, se observó que el tratamiento de la disminución de la masa ósea con bisfosfonatos reduce el riesgo de fracturas óseas en hombres sometidos a TPA por cáncer de próstata (RR, 0,80 en un metanálisis de 15 ensayos; IC 95 %: 0,69–0,94). En el metanálisis, el zoledronato pareció tener el mayor efecto (304).

El uso de TPA también se relacionó con un mayor riesgo de cáncer colorrectal.

Datos probatorios (aumento del riesgo de cáncer colorrectal):

Mediante el uso de la base de datos SEER de Medicare, los investigadores evaluaron el riesgo de cáncer colorrectal posterior en 107 859 hombres de 67 años o más después de un diagnóstico inicial de cáncer de próstata (305).

Las tasas de cáncer colorrectal por 1000 años-persona fueron de 6,3 (IC 95 % 5,3 a 7,5) en los hombres sometidos a orquiectomía, 4,4 (IC 95 % 4,0–4,9) en hombres tratados con agonistas de la HLGn y 3,7 (IC 95 %, 3,05–3,09) en los hombres que no se sometieron a privación de andrógenos.

En los hombres tratados con agonistas de la HLGn, el riesgo aumentó con la duración más larga del tratamiento (P para la tendencia = 0,01).

3.1.4.7.Terapia antisuiprarrenal

Los fármacos con efecto antisuiprarrenal utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata son ketoconazol y aminoglutetimida. El uso a largo plazo de ketoconazol puede producir impotencia, prurito, cambios en las uñas e insuficiencia suiprarrenal. Por lo común, la aminoglutetimida causa sedación y erupciones cutáneas.

3.1.5.Opciones de tratamiento en evaluación clínica

3.1.5.1.Criocirugía

La criocirugía, o crioterapia, se encuentra en evaluación para el tratamiento del cáncer de próstata localizado. Se trata de una técnica quirúrgica que consiste en la destrucción de las células de cáncer de próstata por congelación intermitente de la próstata con criosondas, seguida de descongelación (306), (307), (308). Hay pruebas limitadas en cuanto a su eficacia e inocuidad en comparación con la prostatectomía estándar y la radioterapia; la técnica está en evolución para reducir la toxicidad local y el daño en el tejido normal. La calidad de las pruebas sobre la eficacia es baja y actualmente se limita a series de casos relativamente pequeñas, seguimiento breve y resultados indirectos de eficacia (309).

Los efectos tóxicos graves relacionados con la criocirugía incluyen daño infravesical, incontinencia urinaria, impotencia sexual y lesiones rectales. La impotencia es común y oscila entre alrededor de 47 a 100 %.

La frecuencia de otros efectos secundarios y la probabilidad de control del cáncer a los 5 años de seguimiento varían entre los centros notificadores; las series son pequeñas en comparación con las de cirugía y radioterapia (307). Otras complicaciones graves incluyen desprendimiento de uretra, fístula o estenosis urinarias, y obstrucción del cuello vesical (309).

3.1.5.2.Terapia con haz de protones

Hay interés en el uso de la terapia con haz de protones para el tratamiento de cáncer de próstata. Aunque, en teoría, la distribución de la dosis de esta forma de radiación de partículas cargadas podría mejorar el cociente terapéutico de radiación dirigida a la próstata, lo que permitiría un aumento de la dosis para el tumor sin un aumento sustancial de los efectos secundarios, no se ha informado de ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen su eficacia y toxicidad con otras formas de radioterapia.

3.1.5.3.Terapia hormonal neoadyuvante

No se ha establecido la función de la terapia hormonal neoadyuvante (221), (222).

3.1.5.4.Bicalutamida

La bicalutamida no ha mostrado mejorar la SG en pacientes de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado.

Datos probatorios (bicalutamida):

El programa Early Prostate Cáncer es un ensayo internacional grande controlado con placebo y aleatorizado en el que se comparó la bicalutamida (150 mg por vía oral cada día) más atención estándar (prostatectomía radical, radioterapia o conducta expectante, según las costumbres locales) con tratamiento estándar solo para hombres con cáncer de próstata no metastásico localizado o localmente avanzado (T1–2, N0, y NX; T3–4; cualquier N o cualquier T, N+). Menos de 2 % de los 8113 hombres tenían enfermedad ganglionar conocida (310).

En el momento de una mediana de seguimiento de 7,4 años, no hubo diferencia en la SG entre los grupos de bicalutamida y placebo (cerca de 76 % en ambos grupos [CRI, 0,99; IC 95 %, 0,91–1,09; $P = 0,89$]).

3.2.Tratamiento del cáncer de próstata en estadio I

3.2.1.Información general

El sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cáncer define el cáncer de próstata en estadio I como sigue: (311).

- T1a–c, N0, M0, antígeno prostático específico (PSA) <10 ng/ml, Gleason \leq 6.
- T2a, N0, M0, PSA <10 ng/ml, Gleason \leq 6.
- T1–2a, N0, M0, PSA X, Gleason X.

La frecuencia de cáncer de próstata que no presenta síntomas clínicos, ni metástasis y que se encuentra en la autopsia aumenta mucho con la edad y afecta entre 50 y 60 % de los hombres de 90 años y más. Sin lugar a dudas, el descubrimiento fortuito de estos cánceres ocultos en la cirugía de próstata realizada por otras razones da cuenta de la supervivencia similar de hombres con cáncer de próstata en estadio I, en comparación con la población masculina normal, ajustada por edad.

Muchos cánceres en estadio I son bien diferenciados y comprometen solo focalmente la glándula (T1a, N0, M0); la mayoría no exige más tratamiento que un seguimiento minucioso (312).

Se debe considerar el tratamiento para los pacientes más jóvenes (entre 50 y 60 años), para quienes se prevé una supervivencia prolongada (313). La prostatectomía radical, la radioterapia de haz externo (RHE), el implante intersticial de radioisótopos, y la conducta expectante y la vigilancia activa/seguimiento activo producen tasas de supervivencia aparentemente similares en series seleccionadas no controladas. La decisión de tratar se deberá tomar en el contexto de la edad del paciente, las enfermedades relacionadas y sus deseos personales (313).

3.2.2.Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio I

3.2.2.1.Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo

Se puede justificar la consideración de la observación minuciosa sin tratamiento activo inmediato para pacientes asintomáticos de edad avanzada o con enfermedades simultáneas (177), (314), (202). Observación y espera, observación, conducta expectante y vigilancia activa/seguimiento activo son términos que indican una estrategia sin tratamiento inmediato con intención curativa. Datos probatorios (observación con terapia hormonal diferida):

En un análisis retrospectivo conjunto, se trató a 828 hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado con tratamiento conservador inicial y terapia hormonal administrada posteriormente en el momento de progresión sintomática de la enfermedad. En este estudio se observó que los pacientes con tumores de grado 1 o 2 tuvieron una supervivencia específica por la enfermedad de 87 % a los 10 años, y que su supervivencia general (SG) se acercó mucho a la supervivencia prevista en hombres de edades similares en la población general (177).

3.2.2.2.Prostatectomía radical

La prostatectomía radical, habitualmente realizada con linfadenectomía pélvica (con una técnica diseñada para preservar los nervios y conservar la potencia o sin esta) es el tratamiento con intención curativa que se utiliza con mayor frecuencia (218), (216), (236). La prostatectomía radical puede ser difícil después de una resección transuretral de la próstata (RTUP).

Debido a que alrededor de 40 a 50 % de los hombres con enfermedad clínicamente confinada en el órgano tienen una diseminación patológica más allá de la cápsula prostática o los márgenes quirúrgicos, se ha estudiado la función de la radioterapia adyuvante administrada después de la prostatectomía.

También se debe considerar la radioterapia posoperatoria (RTPO) para pacientes en

quienes se encuentra que el tumor invade las vesículas seminales en el momento de la prostatectomía o que tienen una concentración detectable del PSA durante más de 3 semanas después de la cirugía.[Paulson DF, Moul JW, Walther PJ: *Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. J Urol* 144 (5): 1180-4, 1990, Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al.: *Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA* 296 (19): 2329-35, 2006, Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al.: *Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol* 181 (3): 956-62, 2009] Debido a que la duración del seguimiento en los estudios disponibles es todavía relativamente corta, no se ha determinado el valor de la RTPO; sin embargo, esta sí reduce la recidiva local.[Paulson DF, Moul JW, Walther PJ: *Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. J Urol* 144 (5): 1180-4, 1990] Es necesaria la planificación minuciosa del tratamiento para evitar la morbilidad.

Datos probatorios (prostatectomía radical seguida de radioterapia):

En un ensayo aleatorizado de 425 hombres con enfermedad patológica T3, N0 y M0, se comparó la RHE posquirúrgica (60–64 Gy dirigida a la fosa prostática en 30–32 fracciones) con la observación (315).

El criterio primario de valoración, la supervivencia sin metástasis, pudo verse afectado por el control seriado del PSA y la evaluación de metástasis debida al aumento del PSA. Esto tal vez produzca un sesgo en el criterio primario de valoración en favor de la radioterapia, que se relacionó con una tasa más baja de aumento del PSA. A pesar de todo, la supervivencia sin metástasis no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos del estudio ($P = 0,06$). Luego de una mediana de seguimiento de alrededor de 10,6 años, la mediana general de supervivencia fue de 14,7 años en el grupo de radioterapia vs. 13,8 años en el grupo de observación ($P = 0,16$).

Aunque las tasas de SG no fueron estadísticamente diferentes, las tasas de complicaciones fueron mucho más altas en el grupo de radioterapia: las complicaciones generales fueron de 23,8 vs. 11,9 %, las complicaciones rectales fueron de 3,3 vs. 0 % y las tasas de

estenosis uretral fueron de 17,8 vs. 9,5 %.

Sin embargo, tras una mediana de seguimiento de alrededor de 12,5 años, la SG fue mejor en el grupo de radioterapia; cociente de riesgos instantáneos (CRI) de muerte, 0,72 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,55–0,96; $P = 0,23$). Las tasas de supervivencia calculadas a 10 años fueron de 74 % en el grupo de radioterapia y de 66 % en el grupo de control. Las tasas de supervivencia sin metástasis calculadas a 10 años fueron de 73 y 65 % ($P = 0,16$) (316).

En otro ensayo aleatorizado se llegó a una conclusión distinta con respecto al efecto de la radioterapia posoperatoria en la SG. (317). En el ensayo de la European Organization for Research and Treatment of Cáncer (EORTC) (EORTC 22911 [NCT00002511]), después de una prostatectomía, se asignó al azar a 1005 hombres de 75 años y menos con cáncer de próstata en estadios clínicos T0 a T3 a recibir radioterapia posoperatoria (60 Gy) u observación, con el tratamiento posterior diferido hasta la presentación de una recaída bioquímica o clínica. El tratamiento recomendado para la recidiva local fue la radiación.

Después de una mediana de seguimiento de 10,6 años (hasta 16,6 años), la tasa de SSP bioquímica fue más alta en el grupo de observación del estudio (60,6 vs 41,1 %; CRI, 0,49; IC 95 %: 0,41–0,59; $P < 0,0001$). Las tasas de recaída locorregional fueron de 8,4 vs. 17,3 % en favor de la radiación inmediata (CRI, 0,45; IC 95 %, 0,32–0,68; $P < 0,0001$).

Sin embargo, las grandes diferencias en la supervivencia sin recaída bioquímica y recidiva local no se tradujeron en una ventaja para la metástasis a distancia (11,0 vs 11,3 %; CRI, 0,99; IC 95 %, 0,67–1,44; $P = 0,94$) ni para la SG (76,9 % con radiación inmediata vs. 80,7 % con observación; CRI, 1,18; IC 95 %, 0,91–1,53; $P = 0,2$). Tampoco hubo diferencia en la mortalidad específica por cáncer de próstata (3,9 vs. 5,2 %; CRI, 0,78; IC 95 %, 0,46–1,33; $P = 0,34$).

El riesgo acumulado a 10 años de toxicidad tardía grave (grado 3) en el grupo de radiación inmediata fue de 5,3 vs. 2,5 % en el grupo de observación ($P = 0,52$). Los efectos tardíos adversos de cualquier grado también fueron más altos en el grupo de radiación inmediata (70,8 vs. 59,7 %; $P = 0,001$).

Se comparó la prostatectomía radical con la conducta expectante o la vigilancia activa/seguimiento activo. Datos probatorios (prostatectomía radical vs. conducta expectante):

El Prostate Intervention Versus Observation Trial (PIVOT-1 o VA-CSP-407 [NCT00002606]) es un ensayo aleatorizado que se condujo en la era de exámenes de detección con la prueba del PSA en el que se comparó directamente la prostatectomía radical con la conducta expectante. De noviembre de 1994 a enero de 2002, se asignó al azar a prostatectomía radical o conducta expectante a 731 hombres de 75 años o menos con cáncer de próstata localizado (estadio T1–2, NX, M0, con un PSA sanguíneo <50 ng/ml) y una esperanza de vida de por lo menos 10 años (201), (201), (232).

Alrededor de 50 % de los hombres presentaba enfermedad no palpable, identificada mediante exámenes de detección.

Después de una mediana de seguimiento de 12,7 años (intervalo hasta cerca de 19,5 años), la mortalidad por todas las causas fue de 61,3 % en el grupo de prostatectomía vs. 66,8 % en el grupo de conducta expectante; la diferencia absoluta fue de 5,5 puntos porcentuales (IC 95 %, -1,5–12,4), que no fue estadísticamente significativa (cociente de riesgos instantáneos [CRI], 0,84; IC 95 %, 0,70–1,01). La mortalidad específica por cáncer de próstata fue de 7,4 vs. 11,4 %, y tampoco fue estadísticamente significativa (CRI, 0,63; IC 95 %, 0,3–1,02).

Aunque en el grupo de observación fue más frecuente que se administrara tratamiento para la progresión de la enfermedad, la mayor parte del tratamiento fue para la progresión asintomática, local o bioquímica (PSA).

Según lo previsto, la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil o sexual fueron más frecuentes en el grupo de prostatectomía durante al menos 10 años de seguimiento. Las diferencias absolutas en el uso de toallas urinarias absorbentes notificado por los pacientes fue más alta en el grupo de cirugía en más de 30 puntos porcentuales en todos los momentos de evaluación durante al menos 10 años. Las limitaciones de las actividades

de la vida diaria relacionadas con la enfermedad o el tratamiento fueron mayores para el grupo de cirugía que para el grupo de observación durante 2 años, pero luego fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

3.2.2.3. Radioterapia de haz externo

La radioterapia de haz externo (RHE) es otra opción de tratamiento utilizada con intención curativa (318), (319), (320), (321), (322). La radioterapia definitiva se deberá postergar de 4 a 6 semanas después de la RTUP para reducir la incidencia de estenosis (285). Se debe considerar la terapia hormonal adyuvante para los pacientes con tumores voluminosos T2b a T2c. (323), (324).

Datos probatorios (RHE, con terapia hormonal adyuvante o sin esta):

Ensayo 7706 del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (RTOG-7706) (263).

La radioterapia profiláctica dirigida a ganglios linfáticos pélvicos que no estén clínica o patológicamente comprometidos no parece mejorar la SG o la supervivencia específica por cáncer de próstata.

Ensayo RTOG-9413 (RTOG-9413 [NCT00769548]) (325), (326).

Aunque en el ensayo RTOG-9413 se observó una SSP mayor a los 4 años para los pacientes con un riesgo calculado de 15 % de compromiso de los ganglios linfáticos que recibieron radioterapia pélvica total en comparación con quienes recibieron radioterapia sola dirigida a la próstata, las tasas de SG y de fracaso según la concentración del PSA no fueron significativamente diferentes.

En un ensayo aleatorizado, se asignó a 875 hombres con cáncer de próstata no metastásico localmente avanzado (tumores T1b-T2 moderada o pobremente diferenciados, tumores T3 de cualquier grado) a recibir durante 3 meses un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL-HL) y flutamida a largo plazo (250 mg por vía oral, 3 veces por día), con RHE o sin esta (324).

Diecinueve por ciento de los hombres tenían un tumor en estadio T2 y 78 % en estadio T3. A los 10 años, tanto la mortalidad general (29,6 vs. 39,4 %; IC 95 % para la diferencia, 0,8–18,8 %) como la mortalidad específica por cáncer de próstata (11,9 vs. 23,9 %; IC 95 % para la diferencia, 4,9–19,1 %) favorecieron la combinación de terapia hormonal y radioterapia.

Aunque la flutamida no se podría considerar como monoterapia hormonal estándar en el entorno de los tumores T2 o T3, es interesante notar que la radioterapia ofreció una supervivencia sin enfermedad o una ventaja de supervivencia específica por el tumor pese a que se aplicó esta monoterapia. Este análisis se basa en la suposición de que la flutamida no acorta la esperanza de vida y la supervivencia específica por cáncer. La radioterapia no se administró de acuerdo con los estándares actuales de dosis y técnica.

3.2.2.4. Implante intersticial de radioisótopos

El implante intersticial de radioisótopos (es decir yodo I 125 [125I], paladio e iridio Ir 192) realizado mediante una técnica transperineal guiada por ecografía o tomografía computarizada) se usa para pacientes con tumores T1 o T2a. Los resultados a corto plazo en estos pacientes son similares a los de la prostatectomía radical o la RHE (327), (296).

Los factores a considerar para la utilización de los implantes intersticiales son los siguientes:

- El implante se realiza en el entorno de cirugía ambulatoria.
- Se notificaron tasas de mantenimiento de la potencia sexual con implantes intersticiales de 86 a 92 %. (327), (328), (271). Por el contrario, las tasas de mantenimiento de la potencia sexual con prostatectomía radical fueron de 10 a 40 % y con RHE fueron de 40 a 60 %.
- Los efectos secundarios típicos de los implantes intersticiales que desaparecen con el tiempo incluyen frecuencia urinaria, urgencia y, con menos frecuencia,

retención urinaria.

- También se puede observar ulceración rectal. En una serie, se observó 10 % de una tasa actuarial a 2 años de complicaciones genitourinarias de grado 2 y 12 % de riesgo de ulceraciones rectales. Este riesgo disminuyó con el aumento de pericia del cirujano y la modificación de la técnica de implante (327).

Es necesario un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para evaluar la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento.

El implante retropúbico manual con 125I se relacionó con un aumento de fracaso local y tasa de complicaciones (329), (330) actualmente se realiza con poca frecuencia.

3.2.3.Opciones de tratamiento en evaluación clínica para el cáncer de próstata en estadio I

La siguiente es una opción de tratamiento en evaluación clínica: Terapia por ecografía enfocada de alta intensidad (331), (332), (333).

3.3. Tratamiento del cáncer de próstata en estadio II

3.3.1. Información general

El sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cáncer define el cáncer de próstata en estadio II como sigue (311).

Estadio IIA

1. T1a–c, N0, M0, antígeno prostático específico (PSA) <20 ng/ml, Gleason 7.
2. T1a–c, N0, M0, PSA ≥ 10 <20 ng/ml, Gleason ≤ 6 .
3. T2a, N0, M0, PSA ≥ 10 <20 ng/ml, Gleason ≤ 6 .
4. T2a, N0, M0, PSA <20 ng/ml, Gleason 7.
5. T2b, N0, M0, PSA <20 ng/ml, Gleason ≤ 7 .
6. T2b, N0, M0, PSA X, Gleason X.

Estadio IIB

1. T2c, N0, M0, cualquier PSA, cualquier puntaje de Gleason.
2. T1–2, N0, M0, PSA ≥ 20 ng/ml, cualquier puntaje de Gleason.
3. T1–2, N0, M0, cualquier PSA, Gleason ≥ 8 .

La prostatectomía, la radioterapia de haz externo (RHE) y el implante intersticial de radioisótopos se emplean para el tratamiento del cáncer de próstata en estadio II, aparentemente con efectos terapéuticos similares. La prostatectomía radical y la radioterapia producen tasas de supervivencia que parecen similares, con un máximo de 10 años de seguimiento. Para pacientes bien seleccionados, la prostatectomía radical se relaciona con una supervivencia a 15 años comparable con la una población de la misma edad sin cáncer de próstata (218). Desafortunadamente, se carece de ensayos aleatorizados comparativos de estos métodos de tratamiento con seguimiento prolongado.

Los pacientes con un cáncer pequeño palpable (T2a, N0 y M0) tienen mejor pronóstico que los pacientes en quienes la enfermedad afecta ambos lados de la glándula (T2c, N0 y M0). Los pacientes a los que se les comprobó que no presentan metástasis en los ganglios

linfáticos mediante linfadenectomía pélvica tienen un mejor pronóstico que los pacientes en los que no se realiza este procedimiento de estadificación; sin embargo, este es el resultado de la selección de pacientes con un pronóstico más favorable.

Se deben considerar los efectos secundarios de las diversas formas de tratamiento, como impotencia, incontinencia y lesión intestinal, para determinar el tipo de tratamiento a emplear.

Cambios en el antígeno prostático específico como marcadores de progresión tumoral

A menudo, se piensa que los cambios en el antígeno prostático específico (PSA) son marcadores de progresión tumoral. A pesar de que un marcador tumoral o característica se encuentren invariablemente relacionados con un riesgo alto de progresión del cáncer de próstata o muerte, este puede ser un factor pronóstico muy precario y de utilidad muy limitada para tomar decisiones terapéuticas.

El valor inicial y la tasa de cambio del PSA se relacionaron con metástasis posterior o muerte por cáncer de próstata en una cohorte de 267 hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con conducta expectante o vigilancia activa en el grupo de control de un ensayo aleatorizado en el que se comparó la prostatectomía radical con la conducta expectante (185), (185). No obstante, la exactitud para clasificar a los hombres en grupos cuyo cáncer permanecía con crecimiento lento frente a aquellos cuyo cáncer progresó fue deficiente en todos los valores de corte y la tasa de cambio del PSA examinados.

Bisfosfonatos y riesgo de metástasis óseas

Los pacientes con enfermedad no metastásica localmente avanzada (T2–T4, N0–N1 y M0) tienen riesgo de presentar metástasis óseas. Los bisfosfonatos están en estudio como estrategia para disminuir este riesgo.

Datos probatorios (bisfosfonatos y riesgo de metástasis óseas):

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo (MRC-PR04), un régimen de 5 años con un bisfosfonato de primera generación, clodronato, en dosis orales altas (2080 mg diarios) no tuvo un efecto favorable en el tiempo hasta la metástasis ósea sintomática ni en la supervivencia (334).

3.3.2.Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio II

Las siguientes son las opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio II:

3.3.2.1.Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo

Se puede justificar la consideración de la observación cuidadosa sin tratamiento activo inmediato para pacientes asintomáticos de edad avanzada o con enfermedades simultáneas (200), (314), (202). Observación y espera, observación, conducta expectante y vigilancia activa/seguimiento activo son términos que indican una estrategia sin tratamiento *inmediato* con intención curativa.

Datos probatorios (observación con terapia hormonal diferida):

En un análisis retrospectivo conjunto, se trató a 828 hombres con cáncer de próstata localizado con un tratamiento inicial conservador y terapia hormonal administrada posteriormente en el momento la progresión sintomática de la enfermedad (200).

Este estudio mostró que los pacientes con tumores bien diferenciados o moderadamente bien diferenciados tuvieron una supervivencia específica por la enfermedad de 87 % a los 10 años y que su supervivencia general (SG) se acercó mucho a la supervivencia prevista en hombres de edades similares de la población general.

La decisión de tratar se deberá tomar en el contexto de la edad del paciente, las enfermedades relacionadas y sus deseos personales.

3.3.2.2. Prostatectomía radical

La prostatectomía radical, realizada a menudo con linfadenectomía pélvica (con una técnica diseñada para preservar los nervios y conservar la potencia, o sin esta), es el tratamiento con intención curativa que se usa más comúnmente (218), (216),(236). La prostatectomía radical puede ser difícil después de una resección transuretral de la próstata (RTUP).

Debido a que alrededor de 40 a 50 % de los hombres con enfermedad clínicamente confinada en el órgano tienen diseminación patológica más allá de la cápsula prostática o los márgenes quirúrgicos, se ha estudiado la función de la radioterapia adyuvante posterior a la prostatectomía.

También se puede considerar la radioterapia posoperatoria (RTPO) para pacientes en los que se encuentra invasión tumoral de las vesículas seminales en el momento de la prostatectomía o que tienen una concentración detectable del PSA durante más de 3 semanas después de la cirugía (174), (315), (316). Debido a que la duración del seguimiento en los estudios disponibles es relativamente corta, todavía se debe determinar el valor de la RTPO; no obstante, la RTPO sí reduce la recidiva local (174). Es necesaria la planificación cuidadosa del tratamiento para evitar la morbilidad.

Datos probatorios (prostatectomía radical seguida de radioterapia):

En un ensayo aleatorizado de 425 hombres con enfermedad patológica T3, N0 y M0, se comparó la RHE posquirúrgica (60–64 Gy dirigida a la fosa prostática en 30–32 fracciones) con la observación (315)

El criterio primario de valoración, la supervivencia sin metástasis, pudo verse afectado por el control seriado del PSA y la evaluación de metástasis debida al aumento del PSA. Esto tal vez produzca un sesgo en el criterio primario de valoración en favor de la radioterapia, que se relacionó con una tasa más baja de aumento del PSA. A pesar de todo, la supervivencia sin metástasis no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos del estudio ($P = 0,06$). Después de una mediana de seguimiento de casi 10,6 años, la mediana

de supervivencia general fue de 14,7 años en el grupo de radioterapia vs. 13,8 años en el grupo de observación ($P = 0,16$).

Aunque las tasas de SG no fueron estadísticamente diferentes, las tasas de complicaciones fueron mucho más altas en el grupo de radioterapia que en el de observación; las complicaciones generales fueron de 23,8 vs. 11,9 %, las complicaciones rectales fueron de 3,3 % vs. 0 %, y las tasas de estenosis uretral fueron de 17,8 vs. 9,5 %, respectivamente.

Sin embargo, tras una mediana de seguimiento de alrededor de 12,5 años, la SG fue mejor en el grupo de radioterapia; cociente de riesgos instantáneos (CRI) de muerte, 0,72 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,55–0,96; $P = 0,23$). Las tasas de supervivencia calculadas a 10 años fueron de 74 % en el grupo de radioterapia y de 66 % en el grupo de control. Las tasas de supervivencia sin metástasis calculadas a 10 años fueron de 73 y 65 % ($P = 0,16$) (316)

Datos probatorios (comparación directa entre la prostatectomía radical y la conducta expectante/vigilancia activa/seguimiento activo, o la radioterapia de haz externo):

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en Suecia en la época anterior a los exámenes de detección con la prueba del PSA, se asignó al azar a 695 hombres con cáncer de próstata a someterse a prostatectomía radical vs. conducta expectante. Solo en alrededor de 5 % de los hombres que participaron en el ensayo se identificó el diagnóstico a partir de un examen de detección con la prueba del PSA. En consecuencia, los hombres presentaban enfermedad local más extensa, que es el caso característico de los hombres con diagnóstico de cáncer de próstata en los Estados Unidos (228), (230).

La mortalidad general acumulada a los 18 años fue de 56,1 % en el grupo de prostatectomía radical y de 68,9 % en el grupo de conducta expectante (diferencia absoluta, 12,7 %; IC 95 %, 5,1–20,3 puntos porcentuales; riesgo relativo [RR] de muerte, 0,71; IC 95 %, 0,59–0,86) (230).

La incidencia acumulada de muertes por cáncer de próstata a los 18 años fue de 17,7 vs.

28,7 % (diferencia absoluta, 11,0 %; IC 95 %, 4,5–17,5 puntos porcentuales; RR_{de muerte} por cáncer de próstata, 0,56; IC 95 %, 0,41–0,77) (230).

En un análisis posterior de subconjunto, la mejora en la mortalidad general y la específica por cáncer de próstata relacionada con la prostatectomía radical se limitó a hombres menores de 65 años.

El Prostate Intervention Versus Observation Trial (PIVOT-1 o VA-CSP-407 [NCT00002606]) es un ensayo aleatorizado que se condujo en la era de exámenes de detección con la prueba del PSA en el que se comparó directamente la prostatectomía radical con la conducta expectante. Desde noviembre de 1994 hasta enero de 2002, se asignó al azar a prostatectomía radical o conducta expectante a 731 hombres de 75 años o menos con cáncer de próstata localizado (estadio T1–2, NX, M0, con un PSA en sangre <50 ng/ml) y una esperanza de vida de por lo menos 10 años (201), (232).

Cerca de 50 % de los hombres tenían tumores palpables.

Después de una mediana de seguimiento de 12,7 años (intervalo hasta cerca de 19,5 años), la mortalidad por todas las causas fue de 61,3 % en el grupo de prostatectomía vs. 66,8 % en el grupo de conducta expectante; la diferencia absoluta fue de 5,5 puntos porcentuales (IC 95 %, -1,5–12,4), que no fue estadísticamente significativa (cociente de riesgos instantáneos [CRI], 0,84; IC 95 %, 0,70–1,01). La mortalidad específica por cáncer de próstata fue de 7,4 vs. 11,4 %, y tampoco fue estadísticamente significativa (CRI, 0,63; IC 95 %, 0,3–1,02).

Aunque en el grupo de observación fue más frecuente que se administrara tratamiento para la progresión de la enfermedad, la mayor parte del tratamiento fue para la progresión asintomática, local o bioquímica (PSA).

Según lo previsto, la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil o sexual fueron más frecuentes en el grupo de prostatectomía durante al menos 10 años de seguimiento. Las diferencias absolutas en el uso de toallas urinarias absorbentes notificado por los pacientes fue más alta en el grupo de cirugía en más de 30 puntos porcentuales en todos

los momentos de evaluación durante al menos 10 años. Las limitaciones de las actividades de la vida diaria relacionadas con la enfermedad o el tratamiento fueron mayores para el grupo de cirugía que para el grupo de observación durante 2 años, pero luego fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En el ensayo ProtecT (NCT02044172 y ISRCTN20141297), 82 429 hombres se sometieron a la prueba del PSA, y se diagnosticó cáncer de próstata clínicamente localizado a 2664 hombres, entre los cuales 1643 (mediana de edad de 62 años, que oscilaba entre 50 y 69 años) otorgaron consentimiento para su asignación al azar a grupos de comparación de seguimiento activo, prostatectomía radical (con preservación neural, en lo posible) y radioterapia de haz externo conformada de 3-D (74 Gy en 37 fracciones). El criterio de valoración principal fue la mortalidad específica por cáncer de próstata (215).

Tras una mediana de seguimiento de 10 años, hubo 17 muertes por cáncer de próstata, sin diferencias de significación estadística entre los 3 grupos del estudio ($P = 0,48$). Las tasas de supervivencia específicas del cáncer de próstata a 10 años fueron de 98,8 % en el grupo de vigilancia activa, 99,0 % en el grupo de prostatectomía radical y 99,6 % en el grupo de radioterapia (215).

Del mismo modo, la tasa de mortalidad general fue casi idéntica en los 3 grupos del estudio: 10,9 muertes en el grupo de vigilancia activa, 10,1 en el grupo de prostatectomía radical y 10,3 en el grupo de radioterapia por 1000 años-persona ($P = 0,87$) (215).

Hubo diferencias de significación estadística en la progresión a la enfermedad metastásica en los grupos de tratamiento (vigilancia activa, 33/545; prostatectomía radical, 13/553; radioterapia, 16/545) que surgieron después de 4 años, pero estas diferencias no se tradujeron en ninguna diferencia en la mortalidad a los 10 años de seguimiento. A lo largo de los 10 años, 52 % de los pacientes necesitaron intervención activa.

Como se esperaba, hubo diferencias considerables en los desenlaces notificados por los pacientes entre los tres abordajes terapéuticos (215). En un estudio secundario de los desenlaces notificados por los pacientes hasta 6 años después de la aleatorización se

revelaron los siguientes datos:

Los hombres en el grupo de prostatectomía radical presentaron tasas considerables de incontinencia urinaria (por ejemplo, 46 % notificaron el uso de uno o más toallas absorbentes al día a los 6 meses y 17 % a los 6 años); en los otros 2 grupos del estudio se notificaron muy pocos casos de incontinencia urinaria.

El funcionamiento sexual también fue más desfavorable en el grupo de prostatectomía radical (por ejemplo, a los 6 meses, 12 % de los hombres notificaron tener erecciones firmes para el coito, en comparación con 22 % en el grupo de radioterapia y 52 % en el grupo de vigilancia activa).

El funcionamiento intestinal, sin embargo, fue peor en el grupo de radioterapia (por ejemplo, alrededor de 5 % notificaron la presencia de sangre en las heces al menos la mitad del tiempo a partir de los 2 años; esto no se notificó en el grupo de prostatectomía radical ni en el grupo de vigilancia activa).

3.3.2.3. Radioterapia de haz externo con terapia hormonal o sin esta

La radioterapia de haz externo (RHE) es otra opción de tratamiento que se usa a menudo con intención curativa (318), (319), (320), (321), (322). La radioterapia definitiva se debe postergar de 4 a 6 semanas después de la RTUP para reducir la incidencia de estenosis (285). Se deberá considerar la terapia hormonal adyuvante para pacientes con masas tumorales voluminosas T2b a T2c (323).

La Agency for Health Care Policy and Research (ahora Agency for Healthcare Research and Quality) analizó la función de la terapia hormonal adyuvante en pacientes con enfermedad localmente avanzada. La mayoría de los pacientes tenían una enfermedad más avanzada, pero los pacientes con masas tumorales voluminosas T2b a T2c se incluyeron en los estudios que volvieron a evaluar la función de la terapia hormonal adyuvante para pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Datos probatorios (RHE, con terapia hormonal adyuvante o sin esta):

Ensayo 7706 (RTOG-7706) del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (263).

La radioterapia profiláctica dirigida a ganglios linfáticos pélvicos que no estén clínicamente o patológicamente comprometidos no parece mejorar la SG o la supervivencia específica por cáncer de próstata.

Ensayo RTOG-9413 (RTOG-9413 [NCT00769548]) (325), (326).

Aunque en el ensayo RTOG-9413 se observó una mayor supervivencia sin progresión a los 4 años para los pacientes con un riesgo calculado de 15 % de compromiso de los ganglios linfáticos que recibieron radioterapia pélvica total en comparación con quienes recibieron radioterapia sola dirigida a la próstata, las tasas de SG y de fracaso según la concentración del PSA no fueron significativamente diferentes.

En un ensayo aleatorizado, se asignó a 875 hombres con cáncer de próstata no metastásico localmente avanzado (tumores T1b-T2 moderada o pobremente diferenciados, tumores T3 de cualquier grado) a recibir durante 3 meses un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL-HL) y flutamida a largo plazo (250 mg vía oral, 3 veces por día), con RHE o sin esta (324).

Diecinueve por ciento de los hombres tenían un tumor en estadio T2 y 78 % en estadio T3. A los 10 años, tanto la mortalidad general (29,6 vs. 39,4 %; IC 95 % para la diferencia, 0,8–18,8 %) como la mortalidad específica por cáncer de próstata (11,9 vs. 23,9 %; IC 95 % para la diferencia, 4,9–19,1 %) favorecieron la combinación de terapia hormonal y radioterapia.

Aunque la flutamida no se podría considerar como monoterapia hormonal estándar en el entorno de los tumores T2 o T3, es interesante notar que la radioterapia ofreció una supervivencia sin enfermedad o una ventaja de supervivencia específica por el tumor pese a que se aplicó esta monoterapia. Este análisis se basa en la suposición de que la flutamida no acorta la esperanza de vida y la supervivencia específica por cáncer. La radioterapia no se administró de acuerdo con los estándares actuales de dosis y técnica.

En otro ensayo se comparó la terapia de privación androgénica (TPA, un agonista de la HL-HL u orquiectomía) con la TPA combinada con radioterapia (65–69 Gy dirigidos a la próstata con cuatro campos [técnica de caja], incluso 45 Gy dirigidos a toda la pelvis, las vesículas seminales y los ganglios ilíacos externos/internos, a menos que se supiera que los ganglios linfáticos eran histológicamente negativos). En este ensayo, NCIC (CTG PR.3/MRC UKPRO7 [NCT00002633]), del National Cancer Institute of Canada, se asignó al azar a 1205 pacientes de riesgo alto (PSA >40 ng/ml o PSA >20 ng/ml y puntaje de Gleason \geq 8), T2 (12–13 % de los pacientes), T3 (83 % de los pacientes) y T4 (4–5 % de los pacientes) con enfermedad en estadios clínicos o patológico N0, M0. (335), (336).

En el momento de una mediana de seguimiento de 8 años (máximo = 13 años), la SG fue superior en el grupo de TPA y radioterapia (CRI_{de muerte}, 0,77; IC 95 %, 0,57–0,85, $P = 0,001$). La SG a los 10 años fue de 55 % para el grupo de TPA y radioterapia vs. 49 % para el grupo de TPA sola.

Aunque la radioterapia tuvo los efectos secundarios intestinales y urinarios previstos, la calidad de vida fue la misma en cada grupo de estudio a los 24 meses y en adelante (337).

Se publicó un metanálisis de pruebas de ensayos clínicos aleatorizados de comparación de la radioterapia sola con la radioterapia y la TPA prolongada. En el metanálisis se encontró una diferencia en la SG a 5 años que favorecía la radioterapia junto con la privación androgénica continua (un agonista de la HL-HL u orquiectomía) en comparación con la radioterapia sola (CRI, 0,631; IC 95 %, 0,479–0,831) (323)

En un metanálisis de 7 ensayos controlados aleatorizados en los que se comparó la terapia hormonal temprana (adyuvante o neoadyuvante) con la terapia hormonal diferida (agonistas de HL-HL o antiandrógenos) en pacientes de cáncer de próstata localmente avanzado tratados con prostatectomía, radioterapia, o conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo, se observó una mejora de la mortalidad general para los pacientes que recibieron un tratamiento temprano (RR, 0,86; IC 95 %, 0,82–0,91) (338).

Se observó que la terapia androgénica neoadyuvante de corto plazo administrada antes de

la radioterapia y durante esta por lo menos produjo un beneficio en algunos pacientes de cáncer de próstata clínicamente localizado. En un ensayo aleatorizado sin anonimato (RTOG-9408 [NCT00002597]), se asignó al azar a 1979 hombres con tumores no metastásicos en estadios T1b–c, T2a o T2b, y una concentración del PSA de 20 ng/ml o menos a recibir radioterapia (dosis de 66,6 Gy dirigida a la próstata en fracciones diarias de 1,8 Gy) con 4 meses de TPA (250 mg de flutamida por vía oral, 3 veces por día, además de 3,6 mg de goserelina mensuales por vía subcutánea o 7,5 mg de leuprolida intramuscular), a partir de los 2 meses anteriores a la radioterapia. La mediana de seguimiento fue de unos 9 años (339).

La tasa de SG a los 10 años fue de 57 % en el grupo de radiación sola vs. 62 % en el grupo de tratamiento combinado (CRI_{de muerte}, 1,17; IC 95 %, 1,01–1,35; $P = 0,03$).

En un análisis posterior, no hubo una interacción estadísticamente significativa entre el efecto del tratamiento y la categoría inicial de riesgo de los pacientes. Sin embargo, pareció haber poco o ningún beneficio relacionado con el tratamiento combinado para los pacientes en la categoría más baja de riesgo (puntaje de Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml y estadio clínico $\leq T2a$).

El beneficio para la SG fue más aparente en hombres con tumores de riesgo intermedio (puntaje de Gleason 7 o ≤ 6 y PSA > 10 ng/ml, o estadio clínico T2b).

En un ensayo aleatorizado (TROG 96.01 [ACTRN12607000237482]), se probó la duración de la terapia hormonal neoadyuvante en 818 hombres con cáncer no metastásico localmente avanzado (T2b, T2c, T3 y T4) tratados con radioterapia (es decir, 66 Gy en fracciones de 2 Gy diarios dirigidas a la próstata y las vesículas seminales, pero sin incluir los ganglios linfáticos regionales) (340). En el marco de un diseño sin anonimato, los pacientes se asignaron al azar a recibir radioterapia sola, terapia de privación androgénica neoadyuvante (TPAN) durante 3 meses con un régimen de 3,6 mg de goserelina subcutánea mensual y 250 mg de flutamida por vía oral, 3 veces por día durante 2 meses antes y durante la radioterapia, o 6 meses de TPAN durante 5 meses antes y durante la radioterapia (340).

Después de una mediana de seguimiento de 10,6 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de radiación sola y el grupo de radiación y 3 meses de TPAN.

Sin embargo, el grupo de 6 meses de TPAN mostró una mortalidad específica por cáncer de próstata y una mortalidad general mejores que el grupo de radiación sola; la mortalidad por todas las causas a 10 años fue de 29,2 vs. 42,5 % (CRI, 0,63; IC 95 %, 0,48–0,83; $P = 0,0008$).

En otro ensayo se puso a prueba la duración de la terapia hormonal neoadyuvante. En el ensayo (RTOG 9910 [NCT00005044]) participaron 1489 hombres aptos con cáncer de próstata de riesgo intermedio (T1b–4, puntaje de Gleason 2–6 y PSA >10 pero ≤ 100 ng/ml; T1b–4, puntaje de Gleason 7 y PSA <20; o T1b–1c, puntaje de Gleason 8–10 y PSA <20) y sin pruebas de metástasis. Los hombres se asignaron al azar a recibir un ciclo corto de privación androgénica neoadyuvante (un agonista de la HL-HL más bicalutamida o flutamida durante 8 semanas antes de la radioterapia y 8 semanas durante esta) o un ciclo prolongado de privación androgénica neoadyuvante (28 semanas antes de la radioterapia y 8 semanas durante esta). Ambos grupos recibieron 70,2 Gy de radiación dirigida a la próstata en 39 fracciones diarias y 46,8 Gy dirigidos a los ganglios linfáticos ilíacos (341).

Después de una mediana de 9,4 años, la mortalidad específica por cáncer de próstata a 10 años, que fue el criterio principal de valoración, fue baja en ambos grupos del estudio: 5 vs. 4 % (CRI, 0,81; IC 95 %, 0,48–1,39) (341).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad general o en la progresión locorregional de la enfermedad (341).

Tampoco hubo un efecto diferencial manifiesto de la duración de la privación androgénica en ninguno de los subconjuntos de grupos de riesgo.

La adición de la terapia de privación androgénica a la RHE puede beneficiar a los hombres con riesgo elevado de recidiva de la enfermedad y de muerte por cáncer de próstata

(RTOG-9202 [NCT00767286]).

Radioterapia conformada tridimensional

La RHE diseñada para disminuir la exposición de los tejidos normales mediante métodos como la terapia conformada tridimensional para la planificación del tratamiento está en evaluación clínica (282).

3.3.2.4. Implante intersticial de radioisótopos

El implante intersticial de radioisótopos (es decir yodo I 125 [125I], paladio e iridio) mediante una técnica transperineal guiada por ecografía o tomografía computarizada (TC), se utiliza en pacientes con tumores T1 o T2a. Los resultados a corto plazo en estos pacientes son similares a los de la prostatectomía radical o la RHE. (327), (328), (271).

Los factores a considerar para la utilización de los implantes intersticiales son los siguientes:

- El implante se realiza en el entorno de cirugía ambulatoria.
- Se notificaron tasas de mantenimiento de la potencia sexual de 86 a 92 % (327), (271). En contraste, las tasas de mantenimiento de la potencia sexual con prostatectomía radical fueron de 10 a 40 % y de 40 a 60 % con RHE.
- Los efectos secundarios típicos de los implantes intersticiales que se observan en la mayoría de los pacientes, pero que ceden con el tiempo, incluyen frecuencia urinaria, urgencia y, con menos frecuencia, retención urinaria.
- También se puede observar ulceración rectal (327). En una serie, se observaron una tasa actuarial de complicaciones genitourinarias de grado 2 a 2 años de 10 % y un riesgo de ulceración rectal de 12 %. Este riesgo disminuyó con el aumento de la pericia del cirujano y la modificación de la técnica de implante (329).

Es necesario un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para evaluar la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento.

El implante retropúbico manual con ¹²⁵I se relacionó con un aumento de fracaso local y tasa de complicaciones (329), (330) actualmente se realiza con poca frecuencia.

3.3.3.Opciones de tratamiento en evaluación clínica para el cáncer de próstata en estadio II

Las siguientes son las opciones de tratamiento en evaluación clínica:

3.3.3.1.Criocirugía percutánea guiada por ecografía

La criocirugía es una técnica quirúrgica que consiste en la destrucción de las células del cáncer de próstata por congelación intermitente de la próstata con criosondas, seguida de descongelación (306), (307). La criocirugía está menos establecida que la prostatectomía estándar y sus resultados a largo plazo no se determinaron tan bien como los de la prostatectomía o la radioterapia. Los efectos tóxicos graves son los siguientes:

- Lesión infravesical.
- Incontinencia urinaria.
- Impotencia sexual.
- Lesión rectal.

La frecuencia de otros efectos secundarios y la probabilidad de control del cáncer a los 5 años de seguimiento ha variado entre los centros notificadores y las series son pequeñas en comparación con las de cirugía y radioterapia (307), (308).

3.3.3.2.Ecografía enfocada de alta intensidad

Se notificó que el uso de la ecografía enfocada de alta intensidad en series de casos produce buen control local de la enfermedad. Sin embargo, no se comparó directamente con tratamientos más estándar y la experiencia con esta técnica es más limitada (342),

(332), (333).

3.3.3.3. Radioterapia con haz de protones

Hay un interés creciente en el uso de la radioterapia con haz de protones para el tratamiento del cáncer de próstata. Aunque la distribución de la dosis de esta forma de radiación de partículas cargadas tiene el potencial de mejorar el cociente terapéutico de radiación dirigida a la próstata, lo que permite un aumento de la dosis para el tumor sin un aumento importante de efectos secundarios, no hay ensayos controlados aleatorizados que comparen su eficacia y toxicidad con los de otras formas de radioterapia.

3.3.3.4. Otros ensayos clínicos

Están en curso otros ensayos clínicos, como la terapia hormonal neoadyuvante seguida de prostatectomía radical.

3.4. Tratamiento del cáncer de próstata en estadio III

3.4.1. Información general

El sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cáncer define el cáncer de próstata en estadio III como sigue (311).

- T3a–b, N0, M0, cualquier antígeno prostático específico (PSA), cualquier puntaje de Gleason.

La diseminación extraprostática con invasión microscópica del cuello de la vejiga (T4) se incluye en T3a.

La radioterapia de haz externo (RHE), el implante intersticial de radioisótopos y la prostatectomía radical se usan para tratar el cáncer de próstata en estadio III (312). El pronóstico se ve enormemente afectado si se evalúan los ganglios linfáticos regionales y se comprueba que no están comprometidos.

La RHE con acelerador lineal es el tratamiento más común para los pacientes con cáncer de próstata en estadio III y hay series grandes que respaldan su eficacia para lograr el control local de la enfermedad y la supervivencia sin enfermedad (SSE) (343), (344). Los resultados de la prostatectomía radical en pacientes en estadio III son muy inferiores a los resultados en pacientes de cáncer en estadio II. El implante intersticial de radioisótopos es técnicamente difícil en el caso de tumores grandes.

Se deben tener en cuenta los síntomas del paciente relacionados con el cáncer, la edad y las enfermedades coexistentes antes de decidir sobre un plan de tratamiento. En una serie de 372 pacientes tratados con radioterapia a quienes se les dio seguimiento durante 20 años, 47 % a la larga murieron por cáncer de próstata, pero 44 % murieron de enfermedades intercurrentes sin constancia de cáncer de próstata (344).

3.4.2.Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio III

Las siguientes son las opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio III:

3.4.2.1.Radioterapia de haz externo con terapia hormonal o sin esta

Se deben considerar la radioterapia de haz externo (RHE) sola, (343), (344), (321), (345),(346) los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL-HL) o la orquiectomía, además de la RHE (347), (348), (349), (323), (350), (351), (340), (352), (353). La radioterapia definitiva se debe postergar hasta 4 a 6 semanas después de la resección transuretral para reducir la incidencia de estenosis (285).

La terapia hormonal se debe considerar junto con la radioterapia, en especial para los hombres que no tienen comorbilidades subyacentes moderadas o graves (354), (348). En varios estudios se investigó su utilidad para pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Datos probatorios (RHE con terapia hormonal o sin esta):

Aunque en el ensayo RTOG-9413 (NCT00769548) se observó que los pacientes tenían

un riesgo calculado de 15 % de compromiso de los ganglios linfáticos y recibieron radioterapia total dirigida a la pelvis en comparación con radioterapia dirigida a la próstata sola, la supervivencia general (SG) y las tasas de fracaso según la concentración del PSA no fueron significativamente diferentes (325), (326).

En un ensayo aleatorizado, se asignó a 875 hombres con cáncer de próstata no metastásico localmente avanzado (tumores T1b-T2 moderada o pobremente diferenciados, tumores T3 de cualquier grado) a recibir durante 3 meses un agonista de la HL-HL y flutamida a largo plazo (250 mg por vía oral, 3 veces por día), con RHE o sin esta. Diecinueve por ciento de los hombres tenían un tumor en estadio T2 y 78 %, en estadio T3 (324).

A los 10 años, tanto la mortalidad general (29,6 vs. 39,4 %; IC 95 % para la diferencia, 0,8–18,8 %) como la mortalidad específica por cáncer de próstata (11,9 vs. 23,9 %; IC 95 % para la diferencia, 4,9–19,1 %) favorecieron la combinación de terapia hormonal y radioterapia.

Aunque la flutamida no se podría considerar como monoterapia hormonal estándar en el entorno de los tumores T2 o T3, es interesante notar que la radioterapia ofreció una SSE o una ventaja de supervivencia específica por el tumor pese a que se aplicó esta monoterapia. Este análisis se basa en la suposición de que la flutamida no acorta la esperanza de vida ni la supervivencia específica por cáncer. La radioterapia no se administró de acuerdo con los estándares actuales de dosis y técnica.

En otro ensayo se comparó la terapia de privación androgénica (TPA, un agonista de la HL-HL u orquiectomía) con la TPA combinada con radioterapia (65–69 Gy dirigidos a la próstata con cuatro campos [técnica de caja], incluso 45 Gy dirigidos a toda la pelvis, las vesículas seminales y los ganglios ilíacos externos/internos, a menos que se supiera que los ganglios linfáticos eran histológicamente negativos). En este ensayo, NCIC (CTG PR.3/MRC UKPRO7 [NCT00002633]), del National Cancer Institute of Canada, se asignó al azar a 1205 pacientes de riesgo alto (PSA >40 ng/ml o PSA >20 ng/ml y puntaje de Gleason \geq 8), T2 (12–13 % de los pacientes), T3 (83 % de los pacientes) y T4 (4–5 % de los pacientes) con enfermedad en estadios clínicos o patológico N0, M0. (335), (336).

En el momento de una mediana de seguimiento de 8 años (máximo = 13 años), la SG fue superior en el grupo de TPA y radioterapia (cociente de riesgos instantáneos [CRI]_{de muerte}, 0,77; IC 95 %, 0,57–0,85; $P = 0,001$). La SG a los 10 años fue de 55 % para el grupo de TPA y radioterapia vs. 49 % para el grupo de TPA sola.

Aunque la radioterapia tuvo los efectos secundarios intestinales y urinarios previstos, la calidad de vida (CV) fue la misma en cada grupo de estudio a los 24 meses y en adelante (337).

El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) realizó un ensayo aleatorizado prospectivo (RTOG-8531) en pacientes con enfermedad T3, N0 o cualquier T, N1, M0, que recibieron radioterapia pélvica o prostática y luego se asignaron al azar para recibir goserelina adyuvante inmediata u observación con la administración de goserelina en el momento de la recaída. En los pacientes asignados a recibir goserelina adyuvante, el fármaco se empezó a administrar durante la última semana del ciclo de radioterapia y se continuó indefinidamente o hasta que aparecieron signos de progresión (355).

La tasa actuarial de SG a 10 años para toda la población de 945 pacientes analizables fue de 49 % en el grupo adyuvante y de 39 % en el grupo de observación ($P = 0,002$). También hubo una mejor tasa actuarial de fracaso local a 10 años (23 vs. 38 %, $P < 0,001$).

La European Organization for Research and Treatment of Cáncer (EORTC) también realizó un ensayo similar. Se asignó al azar a pacientes con enfermedad T1, T2 (grado 3 de la Organización Mundial de la Salud), N0–NX o T3, T4, N0 a recibir radioterapia pélvica/prostática o radioterapia idéntica más goserelina adyuvante (con acetato de ciproterona durante 1 mes) a partir de la radioterapia y continuando durante 3 años. Se realizó el seguimiento de los 401 pacientes aptos para el análisis durante una mediana de 9,1 años (349), (349).

Los cálculos de Kaplan-Meier de la SG a 10 años para el grupo de goserelina adyuvante fueron de 58,1 % y para el grupo de radiación sola, de 39,8 % ($P = 0,0004$). De modo semejante, la SSE a 10 años (47,7 vs. 22,7 %, $P < 0,0001$) y el control local (94,0 vs.

76,5 %, $P < 0,001$) a 10 años favorecieron al grupo adyuvante (349), (356).

En dos estudios más pequeños, con 78 y 91 pacientes, se observaron resultados similares (357), (358).

La Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (ahora la Agency for Healthcare Research and Quality) analizó el efecto de la terapia hormonal adyuvante en pacientes con enfermedad localmente avanzada. En un metanálisis, se evaluaron las pruebas de ensayos clínicos aleatorizados que compararon la radioterapia sola y la radioterapia con privación androgénica prolongada (con un agonista de la HL-HL u orquiectomía). La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad más avanzada, pero se incluyeron en el estudio los pacientes con masas tumorales voluminosas T2b. (323)

En el metanálisis se encontró una diferencia en la SG a 5 años en favor de la radioterapia con privación androgénica continua en comparación con la radioterapia sola (CRI, 0,631; IC 95 %, 0,479–0,831) (323)

Además, el RTOG realizó un estudio (RTOG-8610) de pacientes con masas tumorales voluminosas localizadas (T2b, T2c, T3 o T4), con compromiso ganglionar por debajo de la cadena iliaca común o sin este. Se asignó al azar a 456 hombres a recibir radioterapia sola o radioterapia con ablación androgénica, que se inició 8 semanas antes de la radioterapia y continuó por 16 semanas. En el ensayo, se evaluó solo la terapia hormonal a corto plazo, no la terapia a largo plazo como se evaluó en los estudios analizados por la AHCPR. (350), (359).

A los 10 años, la SG no fue significativamente diferente desde el punto de vista estadístico; sin embargo, la mortalidad específica por la enfermedad (23 vs. 36 %) y la SSE (11 vs. 3 %) favorecieron el grupo de tratamiento combinado (350).

En un análisis de subconjunto de los ensayos RTOG-8610 y RTOG-8531, en el que participaron 575 pacientes con enfermedad T3, N0 y M0, se indicó que la administración de hormonas a largo plazo comparada con la de corto plazo dio lugar a una mejor SSE bioquímica y una mejor supervivencia por causa específica (360).

Este hallazgo se confirmó mediante el RTOG-9202 (NCT00767286), en el que se notificó

que la radioterapia más 28 meses de privación androgénica dio lugar a una supervivencia específica por la enfermedad a 10 años más prolongada (23 vs. 13 %; $P < 0,0001$) pero no de la SG (53,9 vs. 51,6 %; $P = 0,36$) (351).

En un análisis de subgrupo posterior no programado, se encontró un aumento de la SG con privación androgénica más prolongada (28 vs. 4 meses) (45 vs. 32 %; $P = 0,0061$) en hombres con cánceres de grado alto y puntajes de Gleason de 8 a 10.

Del mismo modo, en un metanálisis de 7 ensayos controlados aleatorizados en los que se comparó la terapia hormonal temprana (adyuvante o neoadyuvante) con la terapia hormonal diferida (agonista de la HL-HL o antiandrógenos) en pacientes de cáncer de próstata localmente avanzado tratados con prostatectomía, radioterapia, u conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo, se observó una mejora de la mortalidad general para los pacientes que recibieron tratamiento temprano (riesgo relativo, 0,86; IC 95 %; 0,82–0,91) (338).

En un ensayo aleatorizado (TROG 96.01 [ACTRN12607000237482]), se probó la duración de la terapia hormonal neoadyuvante en 818 hombres con cáncer no metastásico localmente avanzado (T2b, T2c, T3 y T4) tratados con radioterapia (es decir, 66 Gy en fracciones de 2 Gy diarios dirigidos a la próstata y las vesículas seminales, pero sin incluir los ganglios linfáticos regionales). En el marco de un diseño sin anonimato, los pacientes se asignaron al azar a recibir radioterapia sola, terapia de privación androgénica neoadyuvante (TPAN) durante 3 meses (3,6 mg de goserelina por vía subcutánea cada mes y 250 mg de flutamida por vía oral, 3 veces por día) durante los 2 meses anteriores a la radiación y durante esta, o 6 meses de TPAN durante los 5 meses anteriores a la radiación y durante esta (340).

Después de una mediana de seguimiento de 10,6 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de radiación sola y el grupo de radiación y 3 meses de TPAN.

Sin embargo, el grupo de 6 meses de TPAN mostró una mortalidad específica por cáncer de próstata y una mortalidad general mejores que el grupo de radiación sola; la mortalidad por todas las causas a 10 años fue de 29,2 vs. 42,5 % (CRI, 0,63; IC 95 %, 0,48–0,83; P

= 0,0008).

En otro ensayo se puso a prueba la duración de la terapia hormonal neoadyuvante. En el ensayo (RTOG 9910 [NCT00005044]) participaron 1489 hombres aptos con cáncer de próstata de riesgo intermedio (T1b–4, puntaje de Gleason 2–6 y PSA >10 pero ≤100 ng/ml; T1b–4, puntaje de Gleason 7 y PSA <20; o T1b–1c, puntaje de Gleason 8–10 y PSA <20) y sin pruebas de metástasis. Los hombres se asignaron al azar a recibir un ciclo corto de privación androgénica neoadyuvante (un agonista de la HL-HL con bicalutamida o flutamida durante 8 semanas antes de la radioterapia y 8 semanas durante esta) o un ciclo prolongado de privación androgénica neoadyuvante (28 semanas antes de la radioterapia y 8 semanas durante esta). Ambos grupos recibieron 70,2 Gy de radiación dirigida a la próstata en 39 fracciones diarias y 46,8 Gy dirigidos a los ganglios linfáticos ilíacos (341).

Después de una mediana de 9,4 años, la mortalidad específica por cáncer de próstata a 10 años, que fue el criterio principal de valoración, fue baja en ambos grupos del estudio: 5 vs. 4 % (CRI, 0,81; IC 95 %, 0,48–1,39).[(341)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad general o en la progresión locorregional de la enfermedad (341).

Tampoco hubo un efecto diferencial manifiesto de la duración de la privación androgénica en ninguno de los subconjuntos de grupos de riesgo.

3.4.2.2.Manipulaciones hormonales (con radioterapia o sin esta)

Las manipulaciones hormonales (orquiectomía o agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante [HL-HL]) se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata en estadio III, (361)

En algunos datos se indica que es posible mejorar la eficacia de la orquiectomía o los agonistas de LH-LH con la adición de acetato de abiraterona para los hombres con tumores localmente avanzados. En el ensayo aleatorizado sin anonimato STAMPEDE, 1917 hombres (cerca de 95 % con diagnóstico reciente; casi 50 % con enfermedad

metastásica y cerca de 50 % con enfermedad localmente avanzada o enfermedad con compromiso ganglionar) se trataron con TPA sola o TPA con acetato de abiraterona (1000 mg por vía oral cada día) y prednisolona (5 mg por vía oral cada día) (292) La radioterapia local se consideró obligatoria después de 6 a 9 meses para los hombres sin metástasis ni compromiso ganglionar, y opcional para los pacientes sin metástasis pero con compromiso ganglionar. La terapia hormonal se redujo a los 2 años o en el momento en que se presentó progresión. Se planeó el uso de radioterapia en cerca de 40 % de los participantes del estudio.

Después de una mediana de seguimiento de 40 meses, la SG a 3 años fue de 83 % en el grupo de estudio de abiraterona en comparación con 76 % en el grupo que solo recibió TPA (CRI_{de muerte}, 0,63; IC 95 %, 0,52–0,76; $P < 0,001$) (292). Aunque no se identificaron datos probatorios claros de heterogeneidad para las diferencias relativas del tratamiento de la enfermedad metastásica versus la enfermedad no metastásica, las diferencias absolutas fueron mucho más bajas para los hombres con enfermedad no metastásica y no tuvieron significación estadística, a lo mejor debido al seguimiento corto (CRI_{de muerte}, 0,75; IC 95 %, 0,49–1,18).

Las otras diferencias principales de la toxicidad relacionada con la abiraterona en comparación con la TPA sola fueron la hipertensión (5 vs. 1 %), el aumento leve de las concentraciones sanguíneas de aminotransferasas (6 vs. <1 %) y los trastornos respiratorios (5 vs. 2 %).

La monoterapia antiandrogénica también se evaluó en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado como una alternativa a la castración.

Datos probatorios (monoterapia antiandrogénica sin esteroides vs. castración quirúrgica o clínica):

En una revisión sistemática, se comparó información sobre la monoterapia antiandrogénica sin esteroides con la castración quirúrgica o clínica obtenida de 11 ensayos aleatorizados con 3060 hombres con enfermedad localmente avanzada, metastásica o recidivante después de que se administrara terapia local (299) El uso de

antiandrógenos no esteroideos como monoterapia disminuyó la SG y aumentó la tasa de progresión clínica y fracaso del tratamiento (299)

Datos probatorios (orquiectomía vs. agonistas de la HL-HL):

En un estudio aleatorizado de equivalencia de 480 hombres con enfermedad localmente avanzada (T3 y T4), aquellos tratados con castración tuvieron una mediana de SG de 70 meses, mientras que los tratados con bicalutamida (150 mg/día) tuvieron una mediana de SG de 63,5 meses (CRI, 1,05; IC 95 %, 0,81–1,36); estos resultados no cumplieron con los criterios predefinidos de equivalencia (362).

Terapia hormonal inmediata versus diferida

Para los pacientes que no son aptos para someterse a una prostatectomía radical o radioterapia, o no desean hacerlo, se comparó la terapia hormonal inmediata con la terapia diferida (es decir, conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo con terapia hormonal en el momento de la progresión).

Datos probatorios (terapia hormonal inmediata vs. diferida):

En un ensayo aleatorizado se analizó la terapia hormonal inmediata (orquiectomía o un agonista de la HL-HL) en comparación con la terapia diferida en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico asintomático (361).

Los resultados iniciales mostraron mejores SG y supervivencia específica por cáncer de próstata con la terapia inmediata. Con posterioridad, esto perdió significación estadística cuando se informó en forma resumida (363).

La incidencia de fracturas patológicas, compresión de la médula espinal y obstrucción ureteral también fueron menores en el grupo de terapia inmediata.

En otro estudio, 197 hombres con cáncer de próstata en estadio III o estadio IV se asignaron al azar para someterse a una orquiectomía bilateral en el momento del

diagnóstico o en el momento de la progresión sintomática (o en el momento de la presentación de nuevas metástasis que se consideraron susceptibles de causar síntomas) (364)

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SG durante el período de seguimiento de 12 años.

En el ensayo EORTC-30891, se asignó al azar a 985 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata en estadio T0–4, N0–2 M0 y una mediana de edad de 73 años a someterse a privación androgénica, ya fuera inmediata o en el momento de la progresión sintomática de la enfermedad. El estudio se diseñó para demostrar la ausencia de inferioridad de la terapia diferida en comparación con la terapia inmediata relacionada con la SG (365).

Después de una mediana de seguimiento de 7,8 años, aproximadamente 50 % de los pacientes del grupo de terapia diferida había iniciado la privación androgénica.

La mediana de SG en el grupo de terapia inmediata fue de 7,4 años; en el grupo de terapia diferida fue de 6,5 años, que correspondió a un CRI de mortalidad de 1,25 (IC 95 %, 1,05–1,48), lo que no cumplió con los criterios de ausencia de inferioridad.

Terapia hormonal continua versus intermitente

Cuando se usa como tratamiento primario para pacientes de cáncer de próstata en estadio III o estadio IV, la privación androgénica con terapia hormonal se suele administrar de forma continua hasta la progresión de la enfermedad. Algunos investigadores propusieron la privación androgénica intermitente como una estrategia para lograr la máxima citorreducción tumoral, seguida de un período sin tratamiento para permitir la repoblación tumoral con células sensibles a las hormonas. En teoría, esta estrategia puede proporcionar una respuesta hormonal del tumor por un período más prolongado. Un modelo animal indicó que la privación intermitente de andrógenos (PIA) podría prolongar la duración de la dependencia androgénica de los

tumores sensibles a las hormonas (366).

Datos probatorios (terapia hormonal continua vs. intermitente):

En una revisión sistemática de 15 ensayos aleatorizados en los que se comparó la terapia continua con la PIA en pacientes con cáncer de próstata avanzado o recidivante, no se encontraron diferencias significativas en la SG notificada en 8 de los estudios (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,93 a 1,11); la supervivencia específica del cáncer de próstata notificada en 5 de los ensayos (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,87 a 1,19); o la supervivencia sin progresión notificada en 4 de los ensayos (CRI, 0,94; IC 95 %, 0,84 a 1,05). El metanálisis cumplió con los criterios predefinidos de ausencia de inferioridad de la SG (límite superior de 1,15 para el CRI_{de muerte}, 1,15) (367). Sin embargo, los 15 ensayos, menos uno, tenían un riesgo alto o impreciso de presentar sesgos de acuerdo con los criterios predefinidos.

Se informó de una diferencia mínima en la CV notificada por los pacientes, pero en la mayoría de los ensayos se encontró mejor funcionamiento sexual y físico en los pacientes de los grupos de PIA.

3.4.2.3. Prostatectomía radical con radioterapia de haz externo o sin esta

La prostatectomía radical se puede administrar con radioterapia de haz externo (RHE) o sin esta (en pacientes muy seleccionados) (368). Debido a que aproximadamente 40 a 50 % de los hombres con enfermedad clínicamente confinada en el órgano se observa extensión patológica más allá de la cápsula prostática o los márgenes quirúrgicos, se estudió la función de la radioterapia adyuvante posterior a la prostatectomía.

Datos probatorios (prostatectomía radical con RHE o sin esta):

En un ensayo aleatorizado de 425 hombres con enfermedad patológica T3, N0, M0, se comparó la RHE posquirúrgica (60–64 Gy dirigidos a la fosa prostática en 30–32 fracciones) con la observación (315), (316).

Después de una mediana de seguimiento de alrededor de 12,5 años, la SG fue mejor en el grupo de radioterapia; CRI_{de muerte}, 0,72 (IC 95 %, 0,55–0,96; $P = 0,023$). Las tasas de supervivencia calculadas a 10 años fueron de 74 % en el grupo de radioterapia y 66 % en el grupo de control.

Las tasas de supervivencia sin metástasis calculadas a 10 años fueron de 73 y 65 % ($P = 0,16$) (316).

Las tasas de complicaciones a corto plazo fueron sustancialmente más altas en el grupo de radioterapia: las complicaciones en general fueron de 23,8 vs. 11,9 %, las complicaciones rectales fueron de 3,3 vs. 0 % y las estenosis uretrales fueron de 17,8 vs. 9,5 %.

No se ha establecido la función de la terapia hormonal preoperatoria (neoadyuvante) (221), (222). Además, los cambios morfológicos inducidos por la ablación androgénica neoadyuvante pueden incluso complicar la evaluación de los márgenes quirúrgicos y el compromiso capsular (369).

3.4.2.4. Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo

La observación cuidadosa sin más tratamiento inmediato se puede utilizar para el tratamiento del cáncer de próstata en estadio III (226), (210).

Se puede justificar la consideración de la observación cuidadosa sin tratamiento inmediato activo para pacientes asintomáticos de edad avanzada o con enfermedad simultánea (177), (314), (202). Observación y espera, observación, conducta expectante, vigilancia activa/seguimiento son términos que indican una estrategia que no emplea un tratamiento *inmediato* con intención curativa.

3.4.3. Tratamiento de los síntomas

Debido a que muchos pacientes en estadio III presentan síntomas urinarios, el control de los síntomas es una consideración importante en el tratamiento. Las siguientes

modalidades se pueden usar para mejorar el control local de la enfermedad y los síntomas posteriores:

- Radioterapia.
- Manipulación hormonal.
- Cirugía paliativa (resección transuretral de la próstata [RTUP]).
- Implante intersticial combinado con RHE.
- Formas alternativas de radioterapia (en evaluación clínica).
- Criocirugía percutánea guiada por ecografía (en evaluación clínica).

Radioterapia (343), (344), (321), (345). La RHE diseñada para disminuir la exposición de los tejidos normales con métodos como la RTC-3D con base en TC para la planificación del tratamiento está en evaluación clínica.

Las siguientes son las manipulaciones hormonales utilizadas eficazmente como tratamiento **inicial** del cáncer de próstata:

Orquiectomía.

Leuprolida u otros agonistas de la HL-HL (es decir, goserelina) en preparaciones diarias o de liberación prolongada. Es posible que estos fármacos se relacionen con la exacerbación del tumor.

Estrógenos (el dietilestilbestrol [DES] ya no está disponible en los Estados Unidos).

Antiandrógenos no esteroideos (por ejemplo, flutamida, nilutamida y bicalutamida) o antiandrógenos esteroideos (por ejemplo, acetato de ciproterona).

En un metanálisis de ensayos aleatorizados en los que se compararon varias monoterapias hormonales en hombres con cáncer de próstata en estadio III o estadio IV (predominantemente estadio IV), se llegó a las siguientes conclusiones: (370).

La SG a los 2 años con cualquiera de los agonistas de la HL-HL es similar al tratamiento con orquiectomía o 3 mg diarios de DES (CRI, 1,26; IC 95 %, 0,92–1,39).

Las tasas de supervivencia a los 2 años son similares o peores con antiandrógenos no esteroideos que con orquiectomía (CRI 1,22; IC 95 %, 0,99–1,50).

Los abandonos del tratamiento, usados como sustitutos de efectos adversos fueron menos con los agonistas de la HL-HL (0–4 %) que con los antiandrógenos no esteroideos (4–10 %).

Cirugía paliativa (RTUP).

La implantación intersticial combinada con RHE se usa en pacientes T3 seleccionados, pero hay poca información disponible (371).

Se emplean formas alternativas de radioterapia en los ensayos clínicos. En un ensayo aleatorizado del RTOG, se notificó mejor control local y supervivencia con radioterapia de haz mixto (neutrón/fotón) comparada con la radioterapia estándar de fotón (372). En un estudio aleatorizado posterior del mismo grupo, se comparó la radioterapia de neutrones rápidos con la radioterapia estándar de fotón. El control locorregional mejoró con el tratamiento de neutrones, pero no se observó diferencia en la SG, aunque el seguimiento fue menor en este ensayo. Se observaron menos complicaciones con el uso de un colimador multilaminar (373). La radioterapia con haz de protones también está bajo investigación (374).

La criocirugía percutánea guiada por ecografía está en evaluación clínica. La criocirugía es una técnica quirúrgica en desarrollo que consiste en la destrucción de las células de cáncer de próstata por congelación intermitente de la próstata con criosondas, seguida de descongelación (306), (307), (308). La criocirugía no está tan establecida como la prostatectomía estándar y sus resultados a largo plazo no están tan bien determinados como los de la prostatectomía o la radioterapia. Los efectos

tóxicos graves incluyen lesión infravesical, incontinencia urinaria, impotencia sexual y lesión rectal. La técnica de criocirugía está en desarrollo. La impotencia es común. La frecuencia de otros efectos secundarios y la probabilidad de control del cáncer a los 5 años de seguimiento han variado entre los centros notificadores y las series son pequeñas en comparación con las de cirugía y radioterapia (307), (308).

3.5. Tratamiento del cáncer de próstata en estadio IV

3.5.1. Información general

El sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cáncer define el cáncer de próstata en estadio IV como sigue (311).

- T4, N0, M0, cualquier antígeno prostático específico (PSA), cualquier puntaje de Gleason.
- Cualquier T, N1, M0, cualquier PSA, cualquier puntaje de Gleason.
- Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier PSA, cualquier puntaje de Gleason.

La diseminación extraprostática con invasión del cuello de la vejiga (T4) se incluye en T3a.

La selección del tratamiento depende de los siguientes factores:

- Edad.
- Enfermedades coexistentes.
- Síntomas.
- La presencia de metástasis a distancia (más frecuentemente ósea) o compromiso de los ganglios linfáticos regionales solo.

Los síntomas más comunes se originan en las vías urinarias o las metástasis óseas. La paliación de los síntomas de las vías urinarias con la resección transuretral de la próstata (RTUP) o radioterapia, y la paliación de los síntomas de las metástasis óseas con radioterapia o terapia hormonal son una parte importante del tratamiento de estos pacientes. Los bisfosfonatos también se pueden usar para el tratamiento de las metástasis óseas (375).

3.5.2.Opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio IV

Las siguientes son las opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio IV:

3.5.2.1.Manipulaciones hormonales

La terapia hormonal es el pilar del tratamiento para el cáncer de próstata metastásico (estadio de Jewett D2). La cura, si se presenta, sucede en escasas ocasiones, pero se producen respuestas al tratamiento subjetivas u objetivas sorprendentes en la mayoría de los pacientes. El abordaje hormonal más eficaz incluye una combinación de terapia de privación androgénica y acetato de abiraterona, que es un inhibidor del citocromo P450c17, una enzima fundamental para la biosíntesis de andrógenos.

En un ensayo aleatorizado con enmascaramiento doble, LATITUDE (NCT01715285), a 1199 hombres con cáncer de próstata metastásico de riesgo alto sensible a la castración se les administró TPA, acetato de abiraterona (1000 mg por vía oral cada día) y prednisona

(5 mg por vía oral cada día) o TPA con placebos de abiraterona y prednisona (291). La enfermedad de riesgo alto se definió cuando se identificaron al menos dos de los siguientes tres factores: puntaje de Gleason de 8 o mayor, 3 o más lesiones óseas o metástasis viscerales medibles.

Después de una mediana de seguimiento de 30,4 meses, se interrumpió el ensayo porque se encontró un beneficio evidente de la supervivencia general (SG) en el grupo de estudio de abiraterona: mediana de supervivencia no alcanzada versus SG de 34,7 meses (CRI, 0,62; IC 95 %, 0,51–0,76; $P < 0,001$) (291).

La terapia con abiraterona se toleró bien, pero aumentaron los efectos mineralocorticoides de hipertensión o hipopotasemia de grado 3 o 5 en comparación con el grupo de estudio de placebo.

En el ensayo aleatorizado sin anonimato STAMPEDE, 1917 hombres (cerca de 95 % con diagnóstico reciente; casi 50 % con enfermedad metastásica y cerca de 50 % con enfermedad localmente avanzada o enfermedad con compromiso ganglionar) se trataron con TPA sola o TPA con acetato de abiraterona (1000 mg por vía oral cada día) y prednisolona (5 mg por vía oral cada día) (292). La radioterapia local se consideró obligatoria después de 6 a 9 meses para los hombres sin metástasis ni compromiso ganglionar, y opcional para los pacientes sin metástasis pero con compromiso ganglionar. La terapia hormonal se redujo a los 2 años o en el momento en que se presentó progresión. Se planeó el uso de radioterapia en cerca de 40 % de los participantes del estudio.

Después de una mediana de seguimiento de 40 meses, la SG a 3 años fue de 83 % en el grupo de estudio de abiraterona en comparación con 76 % en el grupo que solo recibió TPA (CRI_{de muerte}, 0,63; IC 95 %, 0,52–0,76; $P < 0,001$) (292). Aunque no se identificaron datos probatorios claros de heterogeneidad para las diferencias relativas del tratamiento de la enfermedad metastásica versus enfermedad no metastásica, las diferencias absolutas fueron mucho más bajas para los hombres con enfermedad no metastásica y no tuvieron significación estadística, a lo mejor debido al seguimiento corto (CRI_{de muerte}, 0,75; IC 95 %, 0,49–1,18).

Las otras diferencias principales de la toxicidad relacionada con la abiraterona en comparación con la TPA sola fueron la hipertensión (5 vs. 1 %), el aumento leve de las concentraciones sanguíneas de aminotransferasas (6 vs. <1 %) y los trastornos respiratorios (5 vs. 2 %).

En ensayos clínicos aleatorizados se observó que se mejoró la SG al agregar quimioterapia en comparación con el uso de TPA sola, la eficacia es comparable a la de la terapia hormonal que incluye TPA y acetato de abiraterona. Sin embargo, los dos abordajes no se han comparado de manera directa en un ensayo aleatorizado.

En el ensayo CHAARTED (NCT00309985), se asignó al azar a 790 pacientes con enfermedad metastásica sensible a las hormonas para recibir terapia de privación androgénica (TPA) con docetaxel (75 mg/m² vía intravenosa cada 3 semanas por 6 ciclos) o sin este (376). Se permitió el uso previo de TPA adyuvante si había durado 12 meses o menos y la progresión ocurrió en el transcurso de 12 meses desde la finalización de la terapia. Después de una mediana de seguimiento de 28,9 meses, la mediana de SG en el grupo de TPA más docetaxel fue de 57,6 meses, y en el grupo de TPA sola esta fue de 44,0 meses (cociente de riesgos instantáneos [CRI]_{de muerte}, 0,61; IC 95 %, 0,47 a 0,80; *P* < 0,001)(376).

Las siguientes son las manipulaciones hormonales utilizadas eficazmente como tratamiento **inicial** para el cáncer de próstata (377).

Orquiectomía sola o con un bloqueador de andrógenos como se observa en el ensayo del Southwest Oncology Group (SWOG-8894).

Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL-HL), como leuprolida, en preparaciones diarias o de liberación prolongada. Estos fármacos quizá se relacionen con la exacerbación del tumor cuando se usan solos; por lo tanto, se debe considerar el uso inicial simultáneo de antiandrógenos en presencia de dolor hepático, obstrucción ureteral o compresión inminente de la médula espinal (378), (379), (380), (381).

Leuprolida más flutamida (382) sin embargo, la adición de un antiandrógeno a la

leuprolida para mejorar la supervivencia no se ha demostrado claramente en un metanálisis (383).

Estrógenos (dietilestilbestrol [DES], clorotrianiseno, etinilestradiol, estrógenos conjugados USP y DES-difosfato). El DES ya no está en venta en los Estados Unidos.

En algunas series, las concentraciones pretratamiento del PSA están inversamente correlacionadas con la duración sin progresión en pacientes de cáncer de próstata metastásico que reciben terapia hormonal. Después del inicio de la terapia hormonal, la reducción del PSA por debajo de una concentración detectable proporciona información con respecto a la duración de la etapa sin progresión; sin embargo, es posible que una disminución del PSA menor de 80 % no sea muy indicadora (175).

La orquiectomía y los estrógenos producen resultados similares, y la selección de unos u otros depende de la preferencia del paciente y de la morbilidad de los efectos secundarios previstos. Los estrógenos se relacionan con la presentación o la exacerbación de la enfermedad cardiovascular, en especial, en dosis altas. El DES en dosis de 1 mg al día no se relaciona con complicaciones cardiovasculares tan frecuentes como las que se presentan con dosis más altas; sin embargo, el uso de DES ha disminuido a causa de los efectos tóxicos cardiovasculares. El DES ya no está en venta en los Estados Unidos.

Las consecuencias psicológicas de una orquiectomía son objetables para muchos pacientes; muchos optarán por un tratamiento alternativo, si es eficaz (384). No se indica que la orquiectomía combinada con estrógenos sea superior a cualquier tratamiento administrado solo (385)

Una gran proporción de hombres experimentan sofocos después de una orquiectomía bilateral o un tratamiento con agonistas de la HL-HL. Estos sofocos pueden persistir por años (386). Se notificaron diferentes grados de éxito en el tratamiento de estos síntomas con DES, clonidina, acetato de ciproterona o acetato de medroxiprogesterona.

Después de la progresión tumoral con una forma de manipulación hormonal, es poco común una respuesta objetiva del tumor para cualquier otra forma (387). Sin embargo, en

algunos estudios se indica que la suspensión de flutamida (con administración de aminoglutetimida o sin esta) se relaciona con una disminución del PSA y que es necesario controlar esta respuesta antes de iniciar un nuevo tratamiento (388), (389), (390) Las dosis bajas de prednisona pueden aliviar los síntomas en alrededor de 33 % de los casos (391). Los abordajes hormonales más recientes, como la inhibición de los receptores de andrógenos, han demostrado mejorar la SG y la calidad de vida (CV) después de la progresión tumoral a pesar de la TPA.

Terapia hormonal inmediata versus diferida

Algunos pacientes permanecen asintomáticos y la observación cuidadosa sin más tratamiento inmediato puede ser apropiada.

Datos probatorios (terapia hormonal inmediata vs. diferida):

En un metanálisis de siete ensayos aleatorizados controlados en los que se comparó la administración temprana de terapia hormonal (adyuvante o neoadyuvante) con la terapia hormonal diferida (agonista de HL-HL o antiandrógenos) en pacientes de cáncer de próstata localmente avanzado tratados con prostatectomía, radioterapia, conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo, se observó una mejora de la mortalidad general con la administración temprana de la terapia (riesgo relativo, 0,86; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,82–0,91) (338).

En un ensayo aleatorizado pequeño con 98 hombres sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, y en los que se encontraron metástasis ganglionares (estadio T1–2, N1, M0), se comparó la terapia hormonal inmediata continua con el agonista de la HL-HL goserelina u orquiectomía con la terapia diferida hasta que se documentara la progresión de la enfermedad (392), (393).

Después de una mediana de seguimiento de 11,9 años, la SG ($P = 0,04$) y la supervivencia específica por cáncer de próstata ($P = 0,004$) fueron superiores en el grupo de terapia adyuvante inmediata.

A los 10 años, la tasa de supervivencia en el grupo de terapia inmediata fue de casi 80 % vs. casi 60 % en el grupo de terapia diferida (394).

En otro ensayo (RTOG-8531) con casi el doble de pacientes asignados al azar, no se encontró diferencia en la SG entre la manipulación hormonal temprana y la diferida (395).

La terapia hormonal inmediata con goserelina u orquiectomía también se comparó con la terapia hormonal diferida para la progresión de la enfermedad clínica en un ensayo aleatorio (EORTC-30846) de hombres con compromiso de los ganglios linfáticos regionales, pero sin evidencia clínica de metástasis (cualquier T, N+, M0). Ninguno de los 234 hombres se había sometido a prostatectomía o radioterapia prostática (396).

Luego de una mediana de seguimiento de 8,7 años, el CRI para la SG en el grupo de terapia hormonal diferida en comparación con la terapia hormonal inmediata fue de 1,23 (IC 95 %, 0,88–1,71).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre la terapia hormonal diferida e inmediata, pero el ensayo no tuvo suficiente potencia como para detectar diferencias pequeñas o moderadas.

En un estudio aleatorizado de hombres con cáncer de próstata metastásico localmente avanzado o asintomático, se examinó la terapia hormonal inmediata (por ejemplo, orquiectomía o un agonista de la HL-HL) en comparación con la terapia diferida (por ejemplo, conducta expectante con terapia hormonal en el momento de la progresión) (361).

Los resultados iniciales mostraron una mejor SG y supervivencia específica por cáncer de próstata con el tratamiento inmediato.

La incidencia de fracturas patológicas, compresión de la médula espinal y obstrucción de ureteral también fueron menores en el grupo de tratamiento inmediato.

En otro ensayo, se asignó al azar a 197 hombres con cáncer de próstata en estadio III o

estadio IV a someterse a orquiectomía bilateral en el momento del diagnóstico o en el momento de la progresión sintomática (o en el momento de nuevas metástasis que se consideraron susceptibles de causar síntomas) (364).

Durante el período de 12 años de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG.

Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante o antiandrógenos

Los abordajes que usan agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL-HL) o antiandrógenos en pacientes de cáncer de próstata en estadio IV produjeron tasas de respuesta similares a otras terapias hormonales (378), (397).

Datos probatorios (agonistas de la HL-HL o antiandrógenos):

En un ensayo aleatorizado, se encontró que el agonista de la HL-HL leuprolida (1 mg por vía subcutánea cada día) es tan eficaz como DES (3 mg por vía oral cada día) para pacientes con cualquier T, cualquier N y M1, pero produjo menos ginecomastia, náuseas y vómitos, y tromboembolias (379).

En otros estudios aleatorizados, se encontró que el agonista de la HL-HL goserelina de liberación lenta era tan eficaz como la orquiectomía (380), (398), (399) o el DES en dosis de 3 mg por día (397). Una preparación de liberación prolongada de leuprolida, que es terapéuticamente equivalente a la leuprolida diaria, está disponible como preparación de depósito mensual o trimestral.

En una revisión sistemática, se comparó información sobre la monoterapia antiandrogénica sin esteroides con la castración quirúrgica o clínica obtenida de 11 ensayos aleatorizados con 3060 hombres con enfermedad localmente avanzada, metastásica o recidivante después de que se administrara terapia local (299). El uso de antiandrógenos no esteroideos como monoterapia disminuyó la SG y aumentó la tasa de progresión tumoral y fracaso del tratamiento (299).

En un estudio aleatorizado pequeño en el que se comparó 1 mg de DES por vía oral, 3 veces por día con 250 mg de flutamida 3 veces por día en pacientes de cáncer de próstata metastásico, se observaron tasas de respuesta similares con ambos regímenes, pero supervivencia superior con DES. Hubo más toxicidad cardiovascular o tromboembólica con significación estadística en el límite relacionada con el tratamiento con DES (400). Se ha probado una variedad de combinaciones de terapia hormonal.

Bloqueo androgénico máximo

Sobre la base de que las glándulas suprarrenales continúan produciendo andrógenos después de la castración quirúrgica o médica, se realizaron estudios de series de casos en los que se añadió terapia antiandrogénica a la castración. Los resultados prometedores de las series de casos condujeron al uso generalizado de la estrategia, conocida como bloqueo androgénico máximo (BAM) o bloqueo androgénico total. Sin embargo, los ensayos controlados aleatorizados posteriores ponen en duda la eficacia de añadir un antiandrógeno a la castración.

Datos probatorios (BAM):

En un ensayo controlado aleatorizado grande en el que se comparó la orquiectomía bilateral con el antiandrógeno flutamida o un placebo, no se notificó diferencia en la SG (401).

Aunque se indicó que el BAM podría mejorar el criterio de valoración más subjetivo de la tasa de respuesta, la CV evaluada prospectivamente fue más precaria en el grupo de flutamida que en el grupo de placebo, sobre todo, debido a más diarrea y un funcionamiento emocional más deficiente en el grupo tratado con flutamida (402).

En un metanálisis de 27 ensayos aleatorizados con 8275 pacientes en el que se comparó la castración quirúrgica o médica convencional con BAM (castración y uso prolongado de un antiandrógeno como la flutamida, el acetato de ciproterona o la nilutamida), no se observó una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia relacionada con el BAM (383).

Cuando se examinaron los ensayos de privación androgénica sola en comparación con la privación androgénica y la nilutamida o flutamida en un análisis de subconjunto, la tasa absoluta de supervivencia a 5 años fue mejor en el grupo de tratamiento combinado (2,9 % mejor, IC 95 %, 0,3–5,5); sin embargo, cuando se examinaron los ensayos de privación androgénica en comparación con la privación androgénica y el acetato de ciproterona, la tendencia absoluta de la supervivencia a los 5 años fue peor en el grupo de tratamiento combinado (2,8 % peor, IC 95 %, -7,6 a 2,0) (383).

La Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (ahora AHRQ) realizó una revisión sistemática de las pruebas de ensayos clínicos aleatorizados disponibles sobre terapias hormonales simples y bloqueo androgénico total realizados por su Technology Evaluation Center, un centro de práctica de la Blue Cross and Blue Shield Association, según modelos de comprobación científica. En un metanálisis de ensayos aleatorizados en los que se compararon varias monoterapias hormonales en hombres con cáncer de próstata en estadio III o estadio IV (predominantemente estadio IV), se llegó a las siguientes conclusiones (370).

La SG a los 2 años con cualquiera de los agonistas de la HL-HL es similar al tratamiento con orquiectomía o 3 mg diarios de DES (CRI, 1,26; IC 95 %, 0,92–1,39).

Las tasas de supervivencia a los 2 años son similares o peores con antiandrógenos no esteroideos que con orquiectomía (CRI 1,22; IC 95 %, 0,99–1,50).

Los abandonos del tratamiento, usados como sustitutos de los efectos adversos, fueron menos con los agonistas de la HL-HL (0–4 %) que con los antiandrógenos no esteroideos (4–10 %).

El bloqueo androgénico total no mostró mayor utilidad que la terapia hormonal sola y tuvo menos tolerancia del paciente. Además, las pruebas se consideraron insuficientes para determinar si los hombres con diagnóstico reciente de enfermedad metastásica asintomática se deben someter a terapia de privación androgénica inmediata o deberían posponer el tratamiento hasta presentar signos o síntomas clínicos de progresión (323).

Terapia hormonal continua versus intermitente

Cuando se usa como tratamiento primario para pacientes de cáncer de próstata en estadio III o estadio IV, la privación androgénica con terapia hormonal se administra a menudo de forma continua hasta la progresión de la enfermedad. Otra opción es la privación intermitente de andrógenos como una estrategia para lograr la máxima citorreducción tumoral, seguida de un período sin tratamiento para permitir períodos de descanso farmacológico. En teoría, esta estrategia puede proporcionar una mayor capacidad de respuesta hormonal del tumor por un período más largo. Un modelo animal indicó que la privación intermitente de andrógenos (PIA) podría prolongar la duración de la dependencia androgénica de los tumores sensibles a las hormonas (403).

Datos probatorios (terapia hormonal continua vs. intermitente):

En una revisión sistemática de 15 ensayos aleatorizados en los que se comparó la TPA continua con la terapia intermitente en pacientes con cáncer de próstata avanzado o recidivante, no se encontraron diferencias significativas en la SG notificada en 8 de los estudios (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,93 a 1,11); la supervivencia específica del cáncer de próstata notificada en 5 de los ensayos (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,87 a 1,19); o la supervivencia sin progresión (SSP) notificada en 4 de los ensayos (CRI, 0,94; IC 95 %, 0,84 a 1,05). El metanálisis cumplió con los criterios predefinidos de ausencia de inferioridad de la SG (límite superior de 1,15 para el $CRI_{de\ muerte}$, 1,15) (367). Sin embargo, los 15 estudios, menos uno, tenían un riesgo alto o impreciso de presentar sesgos de acuerdo con los criterios predefinidos.

Se informó de una diferencia mínima en la CV notificada por los pacientes, pero en la mayoría de los ensayos se encontró mejor funcionamiento sexual y físico en los pacientes de los grupos de PIA.

3.5.2.2. Manipulaciones hormonales con quimioterapia

La adición de docetaxel se probó en combinación con terapia hormonal prolongada como tratamiento de primera línea del cáncer de próstata metastásico y se demostró que mejora los resultados más que la terapia hormonal sola. Estos datos se sintetizan en una revisión sistemática de las pruebas y metanálisis de ensayos aleatorizados de cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas (404).

Datos probatorios (manipulaciones hormonales con quimioterapia):

En el análisis de 3 ensayos aleatorizados (3206 hombres), el CRI_{de muerte} relacionado con la adición de docetaxel a la atención estándar fue de 0,77 (IC 95 %, 0,68–0,87; $P < 0,0001$), lo que representa una mejora absoluta de la supervivencia a 4 años de 9 % (IC 95 %, 5–14) (404).

3.5.2.3. Bisfosfonatos

Además de la terapia hormonal, también se puso a prueba el tratamiento adyuvante con bisfosfonatos (405).

Datos probatorios (bisfosfonatos):

En el ensayo MRC-PR05, 311 hombres con metástasis óseas que habían comenzado a responder a la terapia hormonal estándar se asignaron al azar el clodronato de sodio oral (2080 mg por día) o a placebo idéntico durante un máximo de 3 años (405).

Después de una mediana de seguimiento de 11,5 años, la SG fue mejor en el grupo de clodronato: CRI_{de muerte}, 0,77 (IC 95 %: 0,60–0,98; $P = 0,032$).

Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron de 30 y 17 % en el grupo de clodronato vs. 21 y 9 % en el grupo de placebo.

En un estudio paralelo (MRC-PR04) de hombres con enfermedad localmente avanzada, pero no metastásica, no se observó ningún beneficio relacionado con el clodronato.

El CALGB-90202 [NCT00079001] fue un ensayo controlado aleatorizado en el que se comparó ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa cada 4 semanas) con placebo en 645 hombres con cáncer de próstata sensible a la privación androgénica y metástasis óseas. Los pacientes cuya enfermedad progresó con resistencia a la terapia hormonal recibieron ácido zoledrónico sin enmascaramiento (406).

No hubo diferencia entre los dos grupos de estudio en cuanto al riesgo del criterio de valoración primario de episodios de complicaciones óseas (definidas como la necesidad de radiación ósea paliativa, fracturas clínicas, compresión de la médula espinal, cirugía ósea o muerte por cáncer de próstata) después de hasta 7 años de seguimiento.

Tampoco hubo diferencias en la SSP ni en la SG.

En otro ensayo aleatorizado negativo, NCT00268476, 1245 hombres con cáncer de próstata localmente avanzado (M0) o metastásico (M1) tratados al inicio con terapia hormonal a largo plazo, se asignaron al azar a 1 de 3 grupos (proporción de 2:1:1): atención estándar, celecoxib (400 mg 2 veces por día durante 1 año) y celecoxib con ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa durante 6 ciclos de 3 semanas, luego ciclos de 4 semanas durante 2 años) (407).

Después de una mediana de seguimiento de 69 meses, no se detectaron mejorías de la supervivencia relacionada con celecoxib o celecoxib y ácido zoledrónico.

Aunque la supervivencia fue mejor para los pacientes con enfermedad M1 que recibieron celecoxib y ácido zoledrónico en comparación con los pacientes con enfermedad M1 que recibieron la atención estándar (CRI de muerte, 0,78; IC 95 %, 0,62–0,98), no se encontró significación estadística en una prueba formal de interacción del estado metastásico; por lo tanto, se contempla que este resultado inesperado generará nuevas hipótesis.

Los bisfosfonatos y la disminución del riesgo de metástasis óseas

Los pacientes con enfermedad no metastásica localmente avanzada (T2–T4, N0–N1 y M0) tienen riesgo de metástasis óseas y se estudian los bisfosfonatos como estrategia para reducir este riesgo. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado controlado con placebo (MRC-PR04) de un régimen de 5 años de un bisfosfonato de primera generación, el clodronato en dosis orales altas (2080 mg diarios) no produjo un efecto favorable ni en el tiempo hasta la metástasis ósea sintomática ni en la supervivencia (334).

3.5.2.4. Radioterapia de haz externo con terapia hormonal o sin esta

La radioterapia de haz externo (RHE) se puede usar para intentar la curación de pacientes en estadio M0 (muy seleccionados) (318), (320). La radioterapia definitiva se deberá postergar de 4 a 6 semanas después de la RTUP para reducir la incidencia de estenosis (285).

Además de la RHE, se deberá considerar la terapia hormonal (323), (340).

Datos probatorios (radioterapia con terapia hormonal o sin esta):

El Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center, un centro de práctica basada en pruebas de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), realizó una revisión sistemática de las pruebas disponibles obtenidas de ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó la radioterapia sola con la radioterapia y la privación androgénica prolongada (323). En los grupos estudiados se incluyó a algunos pacientes con tumores voluminosos T2b.

En el metanálisis se encontró una diferencia en la SG a los 5 años a favor de la radioterapia más privación androgénica continua con el uso de un agonista de la HL-HL u orquiectomía en comparación con la radioterapia sola (CRI, 0,63; IC 95 %, 0,48–0,83).

Esta reducción de la mortalidad general indica que la privación androgénica adyuvante

se debe iniciar en el momento de la radioterapia y continuar durante varios años.

No se han determinado la duración óptima del tratamiento ni el tema de la utilidad de la terapia hormonal neoadyuvante.

En un ensayo aleatorizado (TROG 96.01 [ACTRN12607000237482]) de 818 hombres con cáncer no metastásico localmente avanzado (T2b, T2c, T3 y T4), tratados con radioterapia (es decir, 66 Gy en fracciones diarias de 2 Gy dirigidos a la próstata y las vesículas seminales, pero sin incluir los ganglios regionales), se puso a prueba la duración de la terapia hormonal neoadyuvante. En el marco de un diseño sin anonimato, los pacientes se asignaron al azar a radioterapia sola, terapia de privación androgénica neoadyuvante (TPAN) durante 3 meses (3,6 mg de goserelina por vía subcutánea mensual y 250 mg de flutamida por vía oral, 3 veces por día) durante 2 meses antes y durante la radioterapia, o 6 meses de TPAN durante 5 meses antes y durante la radioterapia (340).

Después de una mediana de seguimiento de 10,6 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de radiación sola y el grupo de radiación y 3 meses de TPAN.

Sin embargo, el grupo de 6 meses de TPAN mostró una mortalidad específica por cáncer de próstata y una mortalidad general mejores que el grupo de radiación sola; la mortalidad por todas las causas a 10 años fue de 29,2 vs. 42,5 % (CRI, 0,63; IC 95 %, 0,48–0,83; $P = 0,0008$).

En otro ensayo se puso a prueba la duración de la terapia hormonal neoadyuvante. En el ensayo (RTOG 9910 [NCT00005044]) participaron 1489 hombres aptos con cáncer de próstata de riesgo intermedio (T1b–4, puntaje de Gleason 2–6 y PSA >10 pero ≤ 100 ng/ml; T1b–4, puntaje de Gleason 7 y PSA <20; o T1b–1c, puntaje de Gleason 8–10 y PSA <20) y sin pruebas de metástasis. Los hombres se asignaron al azar a recibir un ciclo corto de privación androgénica neoadyuvante (un agonista de la HL-HL con bicalutamida o flutamida durante 8 semanas antes de la radioterapia y 8 semanas durante esta) o un ciclo prolongado de privación androgénica neoadyuvante (28 semanas antes de la radioterapia y 8 semanas durante esta). Ambos grupos recibieron 70,2 Gy de radiación

dirigida a la próstata en 39 fracciones diarias y 46,8 Gy dirigidos a los ganglios linfáticos ilíacos (341).

Después de una mediana de 9,4 años, la mortalidad específica por cáncer de próstata a 10 años, que fue el criterio principal de valoración, fue baja en ambos grupos del estudio: 5 vs. 4 % (CRI, 0,81; IC 95 %, 0,48–1,39) (341).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad general o en la progresión locorregional de la enfermedad (341).

Tampoco hubo un efecto diferencial manifiesto de la duración de la privación androgénica entre ninguno de los subconjuntos de grupos de riesgo.

3.5.2.5. Radioterapia paliativa

Una sola fracción de 8 Gy mostró producir beneficios similares en términos de alivio del dolor óseo y CV que las fracciones múltiples (3 Gy × 10), como se probó en el ensayo RTOG-9714 (NCT00003162) (408), (409).

3.5.2.6. Cirugía paliativa con resección transuretral de la próstata

La resección transuretral de la próstata puede ser útil para aliviar una obstrucción urinaria como parte de la atención paliativa por cáncer de próstata en estadio avanzado.

3.5.2.7. Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo

Observación cuidadosa sin más tratamiento inmediato (para pacientes asintomáticos seleccionados) (210).

3.5.3.Opciones de tratamiento en evaluación clínica para el cáncer de próstata en estadio IV

Las siguientes son las opciones de tratamiento en evaluación clínica:

Prostatectomía radical con orquiectomía inmediata

Una revisión retrospectiva que no fue controlada de una serie grande de pacientes con enfermedad T, N1–3 y M0 tratados en la Mayo Clinic con prostatectomía radical y orquiectomía simultáneas se relacionó con intervalos de progresión local y a distancia; sin embargo, no se ha demostrado un incremento de la SG (410). Los aspectos relacionados con la selección de pacientes dificultan la interpretación de estos estudios.

3.6. Tratamiento del cáncer de próstata recidivante

3.6.1.Información general

En el caso del cáncer de próstata recidivante, la selección de tratamiento adicional depende de muchos factores, incluso los siguientes:

- Tratamiento previo.
- Sitio de recidiva.
- Enfermedades coexistentes.
- Consideraciones individuales sobre el paciente.

La radioterapia definitiva se puede administrar a pacientes con enfermedad que fracasa solo localmente después de una prostatectomía (411), (412), (413), (346). En un ensayo aleatorizado (RTOG-9601 [NCT00002874]) se observó una mejora de la supervivencia general (SG) y la supervivencia específica al cáncer de próstata con la adición de dosis altas de bicalutamida a la radioterapia en comparación con la radioterapia sola para hombres con cáncer de próstata con recidiva local después de una prostatectomía radical (414).

En el ensayo, 760 hombres tratados inicialmente con prostatectomía radical para tumores en estadios T2 o T3, y una concentración detectable de PSA de 0,2 a 4,0 ng/ml, pero sin pruebas de metástasis, se asignaron al azar para recibir radiación (64,8 Gy en 36 fracciones) y bicalutamida (150 mg orales diarios) o placebo durante 24 meses. La mediana del intervalo entre la cirugía y el PSA detectable fue de 1,4 años y de la cirugía a la aleatorización de 2,1 años. La mediana de seguimiento fue de 13 años.

La SG actuarial a 12 años fue de 76,3 % en el grupo de bicalutamida vs. 71,3 % en el grupo de placebo ($P = 0,04$; cociente de riesgos instantáneos [CRI], 0,77; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,59–0,99) (414)

La mortalidad específica por cáncer de próstata a 12 años fue de 5,8 % (bicalutamida) vs. 13,4 % (placebo), (CRI, 0,49; IC 95 %, 0,32–0,74); $P < 0,001$) (414).

La mayoría de los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento fueron similares en ambos grupos, con excepción de la ginecomastia, que se presentó en 69,7 % de los hombres del grupo de bicalutamida vs. 10,9 % de aquellos en el grupo de placebo. Es posible mitigar este efecto secundario mediante la irradiación profiláctica de la mama, que no se usó en este estudio debido a su diseño de enmascaramiento doble.

Algunos pacientes con una recidiva local posterior a la radioterapia definitiva se pueden recuperar mediante prostatectomía (415), sin embargo, solo cerca de 10 % de los pacientes tratados inicialmente con radioterapia presentarán solo recidiva local. En estos pacientes, a menudo es posible el control prolongado de la enfermedad con terapia hormonal; con una mediana de supervivencia específica por cáncer de 6 años después del fracaso local (416).

La ablación con criocirugía de la recidiva después de la radioterapia se relaciona con frecuencia con una tasa alta de complicaciones. Esta técnica todavía está en evaluación clínica (417).

La terapia hormonal se utiliza para tratar a la mayoría de los pacientes que recaen con

enfermedad diseminada y que recibieron inicialmente tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia.

3.6.2. Terapia hormonal inmediata versus diferida

El antígeno prostático específico (PSA) se utiliza a menudo para controlar a los pacientes después del tratamiento inicial con intención curativa; el PSA elevado o en aumento es un desencadenante común de tratamiento adicional, incluso en hombres asintomáticos. A pesar de que esta situación es muy común, no está claro si administrar tratamientos adicionales por una concentración del PSA en aumento en hombres con cáncer de próstata prolonga la SG. La calidad de las pruebas es limitada.

Después de una prostatectomía radical, la detección de concentraciones del PSA identifica a los pacientes con riesgo elevado de fracaso del tratamiento local o enfermedad metastásica (418) sin embargo, una proporción importante de pacientes con concentraciones del PSA elevadas o en aumento después del tratamiento inicial con intención curativa permanecerá libre de síntomas clínicos durante periodos prolongados (419) En un análisis retrospectivo de cerca de 2000 hombres sometidos a prostatectomía radical con intención curativa, que recibieron seguimiento durante una media de 5,3 años, 315 hombres (15 %) presentaron un PSA anormal de 0,2 ng/ml o más, que corrobora la recidiva bioquímica (420).

De estos 315 hombres, 103 (34 %) presentaron manifestaciones clínicas de recidiva.

La mediana de tiempo hasta la presentación clínica de metástasis después de la recidiva bioquímica fue de 8 años.

Después de que los hombres presentaran enfermedad metastásica, la mediana de tiempo hasta la muerte fue de 5 años adicionales.

Después de la radioterapia con intención curativa, el PSA persistentemente elevado o en aumento puede ser un factor pronóstico de recidiva clínica de la enfermedad. Sin

embargo, en series de casos notificadas, se usó una variedad de definiciones de fracaso según la concentración del PSA. El American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel formuló criterios sobre este tema (421), (422). No se conocen las consecuencias de las diversas definiciones de fracaso según la concentración del PSA para la SG y, como en las series quirúrgicas, muchas recaídas bioquímicas (aumento del PSA solo) no se manifiestan clínicamente en los pacientes tratados con radioterapia (423), (424).

En un ensayo aleatorizado (PMCC-VCOG-PR-0103 [NCT00110162]) de terapia de privación androgénica (TPA) en hombres que recibieron tratamiento curativo pero que tienen concentraciones del PSA en aumento, se proporcionan algunas pruebas de mejoría de la SG relacionada con la terapia inmediata versus la terapia diferida (425). El estudio tuvo defectos importantes.

Dos grupos de hombres se asignaron al azar y sin enmascaramiento a recibir TPA inmediata en comparación con TPA diferida (al menos 2 años de demora):

El grupo 1 incluyó a hombres que presentaron recidiva por el aumento de la concentración del PSA después del tratamiento curativo (89 % de la población del estudio).

El grupo 2 incluyó a hombres asintomáticos que no se consideraron aptos para el tratamiento curativo debido a la edad, comorbilidad o enfermedad avanzada local (11 % de la población en estudio).

Se planeó la inclusión de 750 pacientes, pero el ensayo se cerró con 293 pacientes debido a una inscripción lenta.

Después de una mediana de seguimiento de 5 años, en los grupos 1 y 2 combinados la tasa de SG a 5 años fue 86,4 % en el grupo de estudio de TPA diferida vs. 91,2 % en el grupo de TPA inmediata (orden logarítmico, $P = 0,047$) (425). Después de un ajuste completo de acuerdo a las características iniciales, el CRI de SG fue 0,54 (IC 95 %, 0,27–1,06; $P = 0,074$).

En el grupo 1 solo (aquellos con recidiva de TPA después de tratamiento curativo, N = 261), el cálculo de la tasa de supervivencia a 5 años fue 78,2 % vs. 84,3 % con TPA diferida vs. inmediata (orden logarítmico, $P = 0,10$; CRI con ajuste completo, = 0,59; IC 95 %, 0,26–1,30, $P = 0,19$).

La toxicidad fue más alta en el grupo de estudio de TPA inmediata comparada con la de terapia diferida. Se notificaron efectos adversos graves (grado 4) en 42 % de los pacientes del grupo de estudio de TPA inmediata vs. 31 % de los pacientes del grupo de terapia diferida. La calidad de vida (CV) se redujo hasta 6,1 % (que se consideró un descenso *pequeño pero importante desde el punto de vista clínico*) con la TPA inmediata vs. 3 % con la TPA diferida (que se consideró un descenso *insignificante*); pero no fue una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,14$) (425) En el grupo de TPA inmediata, la actividad sexual fue más baja y los síntomas hormonales (sofocos y pezones doloridos o agrandados) fueron peores con diferencias clínica y estadísticamente significativas en comparación con el grupo de terapia diferida (426).

3.6.3.Terapia hormonal para la enfermedad recidivante

3.6.3.1.Monoterapia antiandrogénica sin esteroides versus castración quirúrgica o clínica

En una revisión sistemática, se comparó información sobre la monoterapia antiandrogénica sin esteroides con la castración quirúrgica o clínica obtenida de 11 ensayos aleatorizados con 3060 hombres con enfermedad localmente avanzada, metastásica o recidivante después de que se administrara terapia local (299). El uso de antiandrógenos no esteroideos como monoterapia disminuyó la SG y aumentó la tasa de progresión clínica y fracaso del tratamiento (299).

3.6.3.2. Terapia hormonal continua versus intermitente

La mayoría de los hombres que reciben tratamiento por una recidiva después del tratamiento local inicial son asintomáticos; la recidiva se detecta por un aumento del PSA. Es posible que la terapia de privación intermitente de andrógenos (PIA) se pueda utilizar como una alternativa a la terapia de privación androgénica (TPA) continua (PAC) en un intento de mejorar la CV y disminuir el tiempo durante el que el paciente siente los efectos secundarios de la terapia hormonal, sin disminuir la tasa de supervivencia.

Esta importante pregunta clínica se abordó en un ensayo controlado aleatorizado con diseño de ausencia de inferioridad de 1386 hombres que presentaban un aumento de las concentraciones del PSA (>3 ng/ml, con testosterona sérica >5 nmol/l) más de 1 año después de la radioterapia primaria o de rescate para cáncer de próstata localizado (427).

El grupo de TPA se sometió a 8 ciclos mensuales de tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (HL-HL) (combinada con un antiandrógeno no esteroideo durante por lo menos las 4 primeras semanas), que se volvía a administrar si la concentración del PSA excedía 10 ng/ml. El estudio se diseñó con potencia para detectar (con 95 % de confianza) una tasa de SG 8 % más baja en el grupo de PIA que en el grupo de PAC a los 7 años.

Después de una mediana de seguimiento de 6,9 años (seguimiento máximo de 11,2 años), la SG de los 2 grupos fue casi idéntica y el estudio se interrumpió (mediana de supervivencia 8,8 vs. 9,1 años; CRI de muerte, 1,02; IC 95 %: 0,86–1,21). Esto cumplió con el criterio prospectivo de ausencia de inferioridad.

En un análisis retrospectivo, la mortalidad específica por cáncer de próstata también fue similar en los dos grupos (CRI, 1,18; IC 95 %, 0,90–1,55; $P = 0,24$). Además, la PIA fue mejor que la PAC en varios aspectos de la CV, como sofocos, deseo sexual y síntomas urinarios; esta diferencia fue estadísticamente significativa. Los pacientes del grupo de estudio de PIA

recibieron una mediana de 15,4 meses de tratamiento en comparación con 43,9 meses en el grupo de PAC.

En este estudio aún no se aborda la pregunta sin respuesta de si la iniciación de cualquier TPA para un PSA elevado después del tratamiento local inicial prolonga la supervivencia en comparación con su postergación hasta la progresión clínica sintomática. Cabe destacar que 59 % de todas las defunciones no se relacionaron con el cáncer de próstata y que solo 14 % de todos los pacientes murieron por cáncer de próstata.

En una revisión sistemática de 15 ensayos aleatorizados en los que se comparó la PIA con la PAC en pacientes con cáncer de próstata avanzado o recidivante, no se encontró una diferencia significativa en la SG notificada en 8 de los estudios (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,93–1,11), la supervivencia específica del cáncer de próstata notificada en 5 de los ensayos (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,87–1,19) ni en la supervivencia sin progresión (SSP) notificada en 4 de los ensayos (CRI, 0,94; IC 95 %, 0,84–1,05). El metanálisis cumplió con los criterios predefinidos de ausencia de inferioridad de la SG (límite superior de 1,15 para el $CRI_{de\ muerte}$, 1,15) (367). Sin embargo, en todos los 15 estudios, salvo en uno, se presentó un riesgo alto o impreciso de sesgos por los criterios predefinidos.

Se informó de una diferencia mínima en la CV notificada por los pacientes, pero en la mayoría de los estudios se encontró una mejora en el funcionamiento sexual y físico de los pacientes de los grupos de PIA.

3.6.3.3. Abordajes hormonales

Como se señaló anteriormente, los estudios han demostrado que la quimioterapia con docetaxel o cabazitaxel, y la inmunoterapia con sipuleucel-T pueden prolongar la SG en pacientes de cáncer de próstata metastásico resistente a las hormonas. De todos modos, la terapia hormonal también ha demostrado mejorar la supervivencia, incluso en hombres que presentaron progresión después de otras formas de terapia hormonal, así como de quimioterapia. Algunas formas de terapia hormonal son eficaces para el tratamiento del

cáncer de próstata resistente a las hormonas.

Datos probatorios (abordajes hormonales):

El acetato de abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que funciona mediante el bloqueo del citocromo P450c17 (*CYP17*). La abiraterona tiene efectos mineralocorticoides que producen un aumento de la incidencia de retención de líquidos y edema, hipopotasemia, hipertensión y disfunción cardíaca. Además, la abiraterona se relaciona con toxicidad hepática (428). Sin embargo, comparada con otros tratamientos, los efectos tóxicos de la abiraterona son leves. En un ensayo con enmascaramiento doble, controlado con placebo, se administró prednisona (5 mg por vía oral, 2 veces por día) junto con acetato de abiraterona (1000 mg por vía oral, 1 vez por día) o placebo a 1088 hombres con enfermedad progresiva resistente a las hormonas (testosterona sérica <50 ng por decilitro antes del tratamiento antiandrogénico), sin quimioterapia previa y con estado funcional (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1 (429), (430). Los criterios de valoración coprimarios fueron la SSP radiológica y la SG. Se planificaron cuatro análisis secuenciales.

En el segundo análisis preliminar, después de una mediana de seguimiento de 22,2 meses, el estudio se interrumpió y se desenmascaró tras la evaluación de la eficacia y la inocuidad agregadas por un comité de supervisión de datos. En ese momento, la SSP radiológica había alcanzado el límite de interrupción prespecificado en favor de la abiraterona (mediana de SSP de 16,5 vs. 8,3 meses [CRI, 0,53; IC 95 %, 0,45–0,62; $P < 0,001$]).

En el cuarto (y último) análisis realizado en el momento de una mediana de seguimiento de 49,2 meses (60 meses como máximo), habían muerto 65 % de los participantes del grupo de acetato de abiraterona y 71 % de los participantes del grupo de placebo, respectivamente (CRI, 0,81; IC 95 %, 0,70–0,93; $P = 0,033$). La mediana de SG fue de 34,7 vs. 30,3 meses. (430).

La mediana de tiempo hasta el deterioro de la CV relacionada con la salud fue

más extensa en el grupo de estudio de abiraterona, como se evaluó con el puntaje total de la Functional Assessment of Cáncer Therapy-Prostate Version 4 (FACT-P) (12,7 vs. 8,3 meses; CRI, 0,78; IC 95 %, 0,66-0,92; $P = 0,003$) y con la subescala específica de cáncer de próstata (11,1 vs. 5,8 meses; CRI, 0,70; IC 95 %, 0,60–0,83; $P < 0,0001$) (431).

Además, los pacientes en el grupo de estudio de abiraterona tuvieron medianas de tiempo significativamente más largas desde el punto de vista estadístico hasta el uso de opioides para el dolor, el inicio de quimioterapia citotóxica, empeoramiento del EF y aumento de la concentración del PSA (429), (431).

Los hombres con cáncer de próstata metastásico que presentaron progresión bioquímica o clínica después del tratamiento con docetaxel (N = 1195) se asignaron al azar en una proporción 2:1 a recibir acetato de abiraterona (1000 mg) (n = 797) o placebo (n = 398) por vía oral, 1 vez por día (COU-AA-301 [NCT00638690]). Ambos grupos recibieron prednisona (5 mg por vía oral, 2 veces por día) (432).

Después de una mediana de seguimiento de 12,8 meses, el ensayo se interrumpió cuando en un análisis provisional se observó una ventaja de la SG en el grupo de abiraterona. El informe final del ensayo se publicó después de una mediana de seguimiento de 20,2 meses.

La mediana de SG fue de 15,8 meses en el grupo de abiraterona vs. 11,2 meses en el grupo de placebo (CRI_{de muerte}, 0,74; IC 95 %, 0,64–0,86; $P < 0,0001$).

En comparación con el placebo, la abiraterona también se relacionó con una prolongación en la mediana de tiempo hasta el deterioro en el puntaje FACT-P de CV (59,9 vs. 36,1 semanas, $P < 0,0001$) y una mejora clínica importante en la CV de los hombres con deterioro del estado funcional al principio del ensayo (48 vs. 32 %, $P < 0,0001$) (433).

Se observó que la enzalutamida, un inhibidor de señales del receptor de andrógenos, aumenta la SG y la CV en pacientes de cáncer de próstata metastásico que progresó

pese a la TPA. En el estudio PREVAIL, se asignó al azar a 1717 hombres asintomáticos o ligeramente sintomáticos con cáncer de próstata metastásico pese a la TPA a recibir enzalutamida (160 mg por vía oral por día) vs. Placebo (434), (435).

Después de una mediana de seguimiento de 22 meses, se suspendió el estudio debido a un beneficio de SG en el grupo de estudio de enzalutamida (CRI, 0,72; IC 95 %, 0,6–0,84; $P < 0,001$). La proporción de hombres que murió fue de 28 vs. 35 %, y la mediana de SG fue de 32,4 vs. 30,2 meses.

La mediana de tiempo hasta el deterioro de la CV general, medida por el puntaje FACT-P fue de 11,3 vs. 5,6 meses en los grupos de enzalutamida y placebo ($P < 0,001$), y también se observó la presentación demorada del primer episodio óseo para el que fue necesaria una intervención clínica (434), (435)

Los episodios adversos de grado 3 o más graves fueron más frecuentes en el grupo de enzalutamida (43 vs. 37 %), principalmente debido a diferencias en el grado de hipertensión, fatiga y número de caídas. Debido a que los pacientes que recibían enzalutamida se asignaron al tratamiento por un promedio de 1 año más que los que recibieron placebo, la duración de la respuesta fue más prolongada en los pacientes que recibieron enzalutamida; esta diferencia pudo haber contribuido al aumento de episodios adversos.

La enzalutamida también ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes de cáncer de próstata progresivo sometidos previamente tanto a TPA como a docetaxel. En un ensayo con enmascaramiento doble, controlado con placebo, se asignó al azar a 1129 hombres, en una proporción 2:1 a recibir enzalutamida (160 mg por vía oral cada día) versus placebo (436), (437), (428), (438)

Después de una mediana de seguimiento de 14,4 meses, el estudio se interrumpió en el momento del único análisis preliminar planificado porque en el grupo de enzalutamida se encontró una mejora de la SG, el criterio de valoración primario (mediana de SG, 18,4 meses; IC 95 %, 17,3 no alcanzado todavía vs. 13,6 meses; IC 95 %, 11,3–15,8; CRI_{de muerte}, 0,63; IC 95 %, 0,53–

0,75; $P < 0,001$). Además, la CV, medida con el cuestionario FACT-P, fue superior en el grupo de enzalutamida, así como el tiempo hasta el primer episodio óseo relacionado (437), (438).

Se notificó una convulsión en 5 de los 800 hombres del grupo de enzalutamida y ninguna en el grupo de placebo; sin embargo, no está clara su relación con la enzalutamida. De las convulsiones notificadas, 2 pacientes presentaban metástasis encefálica, un paciente acababa de recibir lidocaína intravenosa y una convulsión no se presencié.

Debido a que no se cuenta con estudios comparativos directos, no hay ensayos que ayuden a decidir cuál de estos fármacos se debe utilizar primero o en qué secuencia.

Incluso entre pacientes de cáncer de próstata metastásico resistente a las hormonas, se encontró cierta heterogeneidad en el pronóstico y en la retención de la sensibilidad hormonal. En tales pacientes que presentan enfermedad ósea sintomática, varios factores se relacionan con un pronóstico deteriorado: estado funcional precario, fosfatasa alcalina elevada, creatinina sérica anormal y respuesta anterior breve (<1 año) a la terapia hormonal (439). No se ha mostrado que la concentración absoluta del PSA al inicio del tratamiento en pacientes con recaída o resistentes a las hormonas tenga importancia pronóstica (440).

Aunque en algunos pacientes la enfermedad haya progresado tras el bloqueo androgénico combinado, es posible que respondan a una variedad de terapias hormonales de segunda línea. La aminoglutetimida, la hidrocortisona, la privación con flutamida, la progesterona, el ketoconazol y combinaciones de estas terapias produjeron respuestas del PSA en 14 a 60 % de los pacientes tratados y también se produjeron respuestas clínicas de 0 a 25 %, cuando se evaluaron. La duración de estas respuestas del PSA osciló entre 2 y 4 meses (387). Las tasas de supervivencia son similares ya sea que el ketoconazol y la hidrocortisona se inicien al mismo tiempo que la interrupción de los antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicalutamida o nilutamida) o cuando el PSA se eleva después de un ensayo inicial de interrupción de los antiandrógenos, como se observó por ejemplo en el ensayo CLB-9583 (441). Los datos sobre cambios en el PSA durante la administración de la quimioterapia como factor predictivo de la supervivencia son contradictorios (440),

(442).

Los pacientes tratados con agonistas de la hormona luteinizante o estrógenos como tratamiento primario generalmente se mantienen con concentraciones de testosterona en el punto de castración. En un estudio del ECOG se observó una supervivencia superior cuando se mantuvo a los pacientes con privación androgénica primaria (418) sin embargo, en otro estudio del SWOG (anteriormente Southwest Oncology Group) no se observó una ventaja del bloqueo androgénico (443).

3.6.3.4. Prevención de metástasis óseas

Las metástasis óseas dolorosas pueden ser un problema importante para los pacientes de cáncer de próstata. Se han estudiado muchas estrategias de paliación, como las siguientes (444), (445), (375), (446), (447).

- Radioterapia de haz externo (RHE).
- Radionúclidos con afinidad por el tejido óseo (cloruro de estroncio Sr 89 [89Sr]).
- Denosumab (anticuerpo monoclonal que inhibe el funcionamiento de los osteoclastos).
- Analgésicos.
- Corticoesteroides.
- Bisfosfonatos.

Datos probatorios (paliación de las metástasis óseas mediante radioterapia):

La RHE para la paliación del dolor óseo puede ser muy útil. Una sola fracción de 8 Gy produce beneficios similares para aliviar el dolor óseo y la CV que la fracciones múltiples (3 Gy × 10) como se observó, por ejemplo, en el ensayo RTOG-9714 (408), (409).

Datos probatorios (paliación de las metástasis óseas con cloruro de estroncio):

El uso de radioisótopos, como el 89Sr, mostró ser eficaz como tratamiento paliativo para algunos pacientes con metástasis osteoblásticas. Como sustancia única, se

notificó que el ^{89}Sr disminuye el dolor óseo en 80 % de los pacientes tratados (448).

Se realizó un ensayo aleatorizado multicéntrico en hombres con metástasis óseas dolorosas por cáncer de próstata a pesar del tratamiento hormonal. Se administró una sola dosis intravenosa de ^{89}Sr (150 MBq; 4 mCi) en comparación con la RHE paliativa (449), (450).

Se observaron tasas de respuesta subjetiva al dolor similares en ambos grupos: 34,7 % para el ^{89}Sr vs. 33,3 % para la RHE sola.

La SG fue mejor en el grupo de RHE que en el de ^{89}Sr ($P = 0,046$; mediana de supervivencia, 11,0 vs. 7,2 meses).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la progresión subjetiva o en la SSP.

Cuando se usó como un complemento de la RHE, el ^{89}Sr logró retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la necesidad de analgésicos, en comparación con la RHE sola.

Datos probatorios (paliación o prevención de las metástasis óseas con denosumab):
En un ensayo aleatorizado controlado con placebo (NCT00321620) se comparó el denosumab con el ácido zoledrónico para prevenir episodios óseos (fracturas patológicas, compresión de la médula espinal o la necesidad de radioterapia paliativa o cirugía óseas) en hombres con cáncer de próstata resistente a la terapia hormonal con por lo menos una metástasis ósea (444).

Se notificó que el denosumab fue más eficaz que el ácido zoledrónico; la mediana de tiempo hasta el primer episodio óseo en el estudio fue de 20,7 vs. 17,1 meses (CRI, 0,82; IC 95 %, 0,71-0,95).

Se notificaron episodios adversos graves en 63 % de los pacientes tratados con denosumab versus 60 % en los pacientes tratados con ácido zoledrónico. La

incidencia acumulada de osteonecrosis de la mandíbula fue baja en ambos grupos del estudio (2 % en el grupo de denosumab vs. 1 % en el grupo de ácido zoledrónico). Hubo efectos tóxicos de grados 3 a 4. No hubo diferencia en la supervivencia. La incidencia de hipocalcemia fue mayor en el grupo de denosumab (13 vs. 6 %) (451)

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, se incluyó a 1432 hombres con cáncer de próstata resistente a la castración sin ningún indicio de metástasis que recibieron denosumab (120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) para evitar la primera manifestación de metástasis ósea (sintomática o no) (451).

Después de una mediana de seguimiento de 20 meses, la mediana de supervivencia sin metástasis ósea fue de 29,5 vs. 25,2 meses en los grupos de denosumab vs. placebo (CRI, 0,85; IC 95 %, 0,73–0,98; $P = 0,028$).

Se notificaron metástasis óseas sintomáticas en 69 (10 %) pacientes en el grupo de denosumab vs. 96 (13 %) pacientes en el grupo de placebo (CRI, 0,67; IC 95 %, 0,49–0,92; $P = 0,01$).

No hubo diferencias de SG entre los dos grupos.

Se presentó osteonecrosis en 33 (5 %) de los hombres en el grupo de denosumab, pero no en el grupo de placebo. Se presentó hipocalcemia en 12 (2 %) vs. 2 (<1 %) hombres y retención urinaria en 54 (8 %) de los hombres del grupo de denosumab vs. 31 (4 %) de los hombres del grupo de placebo.

3.6.4.Opciones de tratamiento para el cáncer de próstata recidivante

Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata recidivante son las siguientes:

- Terapia hormonal.
- Quimioterapia para el cáncer de próstata resistente a las hormonas.
- Inmunoterapia.

3.6.4.1. Quimioterapia para el cáncer de próstata resistente a las hormonas

Datos probatorios (quimioterapia para el cáncer de próstata resistente a las hormonas):

En un ensayo aleatorizado se observó un mejor control del dolor en pacientes con cáncer de próstata resistente a las hormonas tratados con mitoxantrona y prednisona, en comparación con aquellos tratados con prednisona sola (452). Las diferencias en la SG o la medida de la CV general entre los dos tratamientos no fueron estadísticamente significativas.

El docetaxel mejoró la SG en comparación con la mitoxantrona. En un ensayo aleatorizado de pacientes de cáncer de próstata resistente a las hormonas, se comparó el docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas) y docetaxel (30 mg/m² semanales por 5 de cada 6 semanas) con mitoxantrona (12 mg/m² cada 3 semanas). Todos los pacientes recibieron prednisona oral (5 mg, 2 veces por día). Los pacientes en los grupos de docetaxel también recibieron dosis altas de dexametasona como pretratamiento antes de cada administración de docetaxel (8 mg administrados 12 horas, 3 horas y 1 hora antes del régimen de 3 semanas; 8 mg administrados 1 hora antes del régimen de 5 de cada 6 semanas) (453).

La SG a los 3 años fue mejor, con diferencia estadísticamente significativa, en el grupo de docetaxel cada 3 semanas (18,6 %) que en el grupo de mitoxantrona (13,5 %, CRI_{de muerte}, 0,79; IC 95 %, 0,67–0,93).

Sin embargo, la tasa de SG para el régimen de docetaxel de 5 de cada 6 semanas fue de 16,8 %, que no fue mejor que la de mitoxantrona desde el punto de vista de significación estadística.

La CV también fue superior en el grupo de docetaxel que en el de mitoxantrona ($P = 0,009$) (454).

En otro ensayo aleatorizado de pacientes de cáncer de próstata resistente a las hormonas, un régimen de 3 semanas de estramustina (280 mg por vía oral, 3 veces por día, los días 1 a 5, además de warfarina diaria y 325 mg de aspirina para prevenir

la trombosis vascular), y docetaxel (60 mg/m² por vía intravenosa el día 2, precedidos por dexametasona [20 mg, 3 veces a partir de la noche anterior]), se comparó con mitoxantrona (12 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas) y prednisona (5 mg por día) (455).

Después de mediana de seguimiento de 32 meses, la mediana de SG fue de 17,5 meses en el grupo de estramustina/docetaxel vs. 15,6 meses en el grupo de mitoxantrona (CRI_{de muerte}, 0,80; IC 95 %, 0,67–0,97; *P* = 0,02).

Las medidas de CV general y la paliación del dolor fueron similares en los dos grupos de tratamiento (456).

Se comparó un régimen de 2 semanas de docetaxel con un régimen de 3 semanas. La SG pareció ser mejor en el régimen de 2 semanas y la toxicidad hematológica fue menor (457).

En el estudio, se asignó al azar a 361 hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a las hormonas para recibir un régimen bisemanal de docetaxel (50 mg/m² por vía intravenosa) o un régimen trisemanal (75 mg/m² por vía intravenosa hasta el momento de la progresión. Todos los pacientes debían recibir también prednisolona (10 mg por vía oral cada día) y dexametasona (7,5–8,0 mg diarios), comenzando el día anterior y continuando por 1 o 2 días luego de cada dosis de docetaxel. Se pensó que 15 pacientes asignados al azar (4,2 %) no eran aptos en retrospectiva o que retiraron su consentimiento y se les excluyó del análisis.

Después de una mediana de seguimiento de 18 meses, hubo una pequeña diferencia en el lapso de tiempo hasta el fracaso del tratamiento, el criterio de valoración primario del estudio (5,6 meses [IC 95 %, 5,0–6,2] vs. 4,9 meses [IC 95 %, 4,5–5,4]; *P* = 0,014). Sin embargo, hubo una diferencia más grande en la mediana de SG, un criterio de valoración secundario, a favor del régimen de 2 semanas (19,5 meses [IC 95 %, 15,9–23,1] vs. 17,0 meses [IC 95 %, 15,0–19,1]; *P* = 0,02).

Hubo una tasa más baja de neutropenia de grado 3 a 4 con el régimen de 2 semanas (36 vs. 53 %; $P < 0,0001$) y una tasa más baja de neutropenia febril (4 vs. 14 %; $P = 0,001$).

En los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o las hormonas (CPRCm) que no habían recibido quimioterapia previa, el uso de cabazitaxel y docetaxel produjo resultados similares de SG (458).

En el ensayo FIRSTANA (NCT01308567), a 1168 hombres de CPRCm se los asignó al azar (proporción 1:1:1) para recibir 20 mg/m² de cabazitaxel, 25 mg/m² de cabazitaxel, o 75 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (con 10 mg de prednisona por vía oral, por día) hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de SG fue similar en los tres grupos de estudio, sin diferencia estadística significativa (24,5; 25,2 y 24,3 meses; respectivamente), con curvas de supervivencia prácticamente superpuestas (458).

No obstante, se presentaron efectos tóxicos diversos en los grupos de tratamiento, las tasas de efectos adversos que precisaron tratamiento urgente fueron de 41,2; 60,1 y 46,0 %; respectivamente.

En un ensayo aleatorizado (NCT00417079) con pacientes de CPRCm cuya enfermedad progresó durante o después del tratamiento con docetaxel, el cabazitaxel produjo una mejora en la supervivencia en comparación con la mitoxantrona (459). En este ensayo, se trató a 755 hombres con prednisona (10 mg por vía oral cada día) y se los asignó al azar a recibir cabazitaxel (25 mg/m² por vía intravenosa) o mitoxantrona (12 mg/m² por vía intravenosa) cada 3 semanas (459).

La mediana de SG fue de 15,1 meses en el grupo de cabazitaxel y de 12,7 meses en el grupo de mitoxantrona (CRI_{de muerte}, 0,70; IC 95 %, 0,59–0,83; $P < 0,0001$).

En un ensayo aleatorizado con diseño de ausencia de inferioridad se comparó el

cabazitaxel (20 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas) con el cabazitaxel (25 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas) en una población parecida de 1200 hombres con CPRCm que habían recibido antes docetaxel; la dosis más baja de cabazitaxel alcanzó los criterios de ausencia de inferioridad en relación con la SG (CRI_{de muerte}, 1,024; IC, límite superior en 1,184), pero con menos efectos tóxicos (460)

Otros regímenes quimioterapéuticos sobre los que se informó una mejoría subjetiva de los síntomas y una disminución en la concentración del PSA son los siguientes (461).

Paclitaxel.

Estramustina/etopósido.

Estramustina/vinblastina.

Estramustina/paclitaxel.

En un estudio se indica que los pacientes con tumores que muestran diferenciación neuroendocrina responden más a la quimioterapia (462).

3.6.4.2. Inmunoterapia

Se observó que el sipuleucel-T, una inmunoterapia celular activa, aumenta la SG en pacientes de cáncer de próstata metastásico resistente a las hormonas. El sipuleucel-T contiene células mononucleares de sangre periférica autógena expuestas *ex vivo* a una proteína recombinante de fusión (PA2024) compuesta de fosfatasa ácida prostática fusionada a un factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Los efectos secundarios son generalmente congruentes con la liberación de citoquinas e incluyen escalofríos, fiebre, cefalea, mialgia, sudoración y síntomas parecidos a la influenza, habitualmente dentro de las primeras 24 horas de la infusión. No se ha observado un aumento de trastornos autoinmunitarios o neoplasias malignas secundarias (463).

Datos probatorios (inmunoterapia):

En el ensayo más grande (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment: IMPACT [NCT00065442]), se asignó al azar en una proporción de 2:1 a 512 pacientes con enfermedad metastásica resistente a las hormonas a recibir sipuleucel-T (n = 341) en comparación con placebo (n = 171) por vía intravenosa en una infusión de 60 minutos cada 2 semanas durante un total de 3 dosis (464).

Los pacientes con metástasis viscerales, fracturas óseas patológicas o estado funcional peor que 0–1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se excluyeron del estudio. En el momento en que se documentara una progresión de la enfermedad, los pacientes del grupo de placebo pudieron recibir, según el criterio del médico, infusiones elaboradas con las mismas especificaciones que el sipuleucel-T, pero con células que habían sido criopreservadas en el momento en que se preparó el placebo (63,7 % de los pacientes tratados con placebo recibieron estas transfusiones). El tiempo hasta la progresión de la enfermedad y el tiempo hasta la presentación del dolor relacionado con la enfermedad fueron los criterios de valoración primarios iniciales, pero el criterio de valoración primario se cambió antes de desenmascarse el estudio debido a las diferencias de supervivencia en los ensayos anteriores de diseño similar (que se describen más adelante) (464).

Después de una mediana de seguimiento de 34,1 meses, la mortalidad general fue de 61,6 % en el grupo de sipuleucel-T vs. 70,8 % en el grupo placebo (CRI_{de muerte}, 0,78; IC 95 %, 0,61–0,98; $P = 0,03$). Sin embargo, la mejoría de la supervivencia no se acompañó de efectos antitumorales mensurables.

No hubo diferencias entre los grupos de estudio en la tasa de progresión de la enfermedad. En 2011, el precio calculado de sipuleucel-T fue de 93 000 dólares para un ciclo de un mes de tratamiento. Esto se traduce en un costo calculado de unos 276 000 dólares por año de vida ganado (465).

Los mismos investigadores realizaron antes dos ensayos más pequeños (NCT00005947) de diseño casi idéntico al del ensayo IMPACT (466), (467)

Los resultados combinados de los dos ensayos más pequeños con un total de 225 pacientes asignados al azar en una proporción de 2:1 a sipuleucel-T o a placebo fueron similares a los del ensayo IMPACT. El CRI_{de muerte}, de 0,67 (IC 95 % 0,49–0,91), pero las tasas de tiempo transcurrido hasta la progresión no presentaron diferencias con significación estadística.

Las dosis bajas de prednisona puede aliviar los síntomas en algunos pacientes (468).

Datos probatorios (dosis bajas de prednisona como paliativo):

Se realizó una comparación aleatorizada de prednisona (5 mg 4 veces por día) con flutamida (250 mg 3 veces por día) de pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia androgénica ablativa (castración o un agonista de la HL-HL) (469).

La prednisona y la flutamida produjeron SG, respuesta sintomática, respuesta del PSA y tiempo transcurrido hasta la progresión similares; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al dolor, las náuseas y los vómitos, y la diarrea en los pacientes tratados con prednisona.

Los ensayos clínicos en curso continúan explorando la utilidad de la quimioterapia para estos pacientes (419), (420), (421), (422), (452), (461), (462).

3.6.5.Terapia radiofarmacéutica

3.6.5.1.Radiación emisora de rayos α

El radio Ra 223 (^{223}Ra) emite partículas α (es decir, dos protones y dos neutrones unidos, de forma idéntica a un núcleo de helio) con una semivida de 11,4 días. Se administra por vía intravenosa y se absorbe de manera selectiva por el estroma óseo recién formado. Las partículas α de alta energía tienen un alcance corto de menos de 100 μm . Se ha observado que el ^{223}Ra mejora la SG en pacientes con cáncer de próstata con metástasis ósea.

Datos probatorios (radiación con emisión de rayos α):

En un ensayo controlado por placebo, 921 hombres con cáncer de próstata sintomático resistente a la castración, con 2 o más metástasis óseas y sin metástasis viscerales, se asignaron al azar en una proporción 2:1 para recibir un total de 6 inyecciones de ^{223}Ra en dosis de 50 kBq por kg de masa corporal cada 4 semanas en comparación con placebo. Todos los participantes en el estudio que ya habían recibido docetaxel, no estuvieron lo suficientemente sanos para recibirlo o lo rechazaron (272), (273).

La mediana de SG fue de 14,9 meses en el grupo de ^{223}Ra vs. 11,3 meses en el grupo de placebo (CRI_{de muerte}, 0,70; IC 95 %, 0,58–0,83; $P < 0,001$) (272).

Las tasas de episodios óseos sintomáticos (33 vs. 38 %) y compresión de la médula espinal (4 vs. 7 %) también mejoraron significativamente desde el punto de vista estadístico.

La CV, medida de manera prospectiva fue también mejor en el grupo de estudio que recibió ^{223}Ra (25 vs. 16 % presentaron ≥ 10 puntos de mejoría en una escala de 0 a 156; $P = 0,02$) (272).

Con la administración de 6 inyecciones de ^{223}Ra en dosis de 50 kBq por kg de peso corporal cada 4 semanas, los efectos secundarios fueron similares a los del grupo de placebo.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.Hipótesis

El tratamiento médico influye en el pronóstico del cáncer de próstata que se trata con prostatectomía radical como terapia principal.

2.Objetivos del estudio

- 1.Conocer la epidemiología del tratamiento médico asociado a la prostatectomía radical como terapia del cáncer de próstata.
- 2.Conocer el pronóstico del cáncer de próstata que se trata solo mediante prostatectomía radical.
- 3.Conocer el pronóstico del cáncer de próstata que se trata mediante tratamiento médico más prostatectomía radical.
- 4.Conocer factores relacionados con el tumor que influyen en el pronóstico según se trate o no con tratamiento médico adyuvante.
- 5.Conocer la relación entre los diagnósticos secundarios y el tratamiento médico adyuvante a la prostatectomía radical.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1.Generalidades

Estudio retrospectivo de 910 hombres intervenidos quirúrgicamente de cáncer de próstata antes de diciembre de 2016.

Grupos de estudio: Se identifican los grupos de estudio en relación a la indicación de tratamiento médico después de la prostatectomía radical por cáncer de próstata.

Se estudian:

Se analizan las variables cualitativas y cuantitativas con el programa estadístico NCSS277/GESS2006. Se utiliza estadística descriptiva e inferencial: Análisis con tabulación cruzada, test exacto de Fisher, Chi cuadrado, test de Student, test de correlación de Pearson. Se acepta $p < 0.05$ como significativo estadísticamente.

2.Instalaciones

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación del Curso de Doctorado Cirugía y Odontostomatología, que es un grupo de investigación clínico asociado del APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León), relacionada con el Departamento de Cirugía.^[L]_{SEP}] La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica disponible en la base de datos del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.^[L]_{SEP}] El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.^[L]_{SEP}]

3.Método

3.1.Selección muestral

La selección muestral se obtiene de los pacientes tratados mediante PR en los centros asistenciales elegidos.

3.2.Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. Los profesionales colaboradores rellenan un cuaderno de recogida de datos por paciente. En dicho cuaderno no constan datos personales o que puedan permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre datos de carácter personal. Posteriormente se realizan un análisis estadístico de estos datos, organizados en un documento excel. La recopilación de datos se realiza en dos ámbitos: Centros asistenciales españoles y extranjeros.

3.3.Grupos de estudio

Grupo A (GA, n=170): pacientes que después de ser tratados de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical precisan tratamiento médico para el cáncer.

Grupo B (GB, n=740): pacientes tratados de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical sólo.

3.4.VARIABLES ESTUDIADAS

1.Edad en el momento de la PR.

2.Estado pre PR:

PSA

estadio TNM clínico: TACTO RECTAL, ECO...

Gleason de la biopsia

Diagnósticos secundarios, tratamientos concomitantes, antecedentes médicos y quirúrgicos.

3.Resultados/Seguimiento: Anatomía Patológica:

pTNM.

Gleason de la pieza.

Márgenes afectados: 1=no, 2=sí.

4.Supervivencia cáncner específica.

5.Tratamiento médico para el cáncer de próstata: subgrupos según el tratamiento médico:

Tratamiento médico para el cáncer de próstata. La hormonoterapia (HT) se codificó como sigue:

HT1: Abiraterona + Leuprorelina

HT2: Bicalutamida

HT3: Goserelina + Bicalutamida

HT4: Leuprorelina

HT5: Leuprorelina + Bicalutamida

HT6: Leuprorelina + Enzalutamida

HT7: Triptorelina

HT8: Triptorelina + Bicalutamida

6.Diagnósticos secundarios de novo con el seguimiento.

4.Consentimientos informados

Todos los profesionales colaboradores trabajan con arreglo a la legislación vigente en sus respectivos países, en regimen de asistencia sanitaria pública o privada. En todos los casos los pacientes sometidos a PR han debido firmar un consentimiento informado para que se pueda usar información clínica relativa a su proceso son fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, en el caso de España se trata de Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

5. Análisis estadístico

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi2, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman.

Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007 y mediante la calculadora estadística online Pearson Product Moment Correlation - Ungrouped Data. Servidor 'Herman Ole Andreas Wold' @ wold.wessa.net. Servidor 'Gwilym Jenkins' @ jenkins.wessa.net. Servidor 'George Udny Yule' @ yule.wessa.net. Servidor Gertrude Mary Cox@cox.wessa.net.

6. Conflicto de intereses

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica (470) y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

IV.RESULTADOS

Generalidades

El grupo GA estuvo constituido por 180 pacientes, que representa el 19.78% de la muestra general. No hubo diferencia en la mortalidad cáncer específica entre GA y GB ($p=0.5115$) (tabla 2 y figura 10).

Grupo	Supervivencia cáncer específica	Mortalidad cáncer específica	P
GA	152	28	0.5115
GB	600	130	

Tabla 2. Mortalidad cáncer específica en GA y GB.

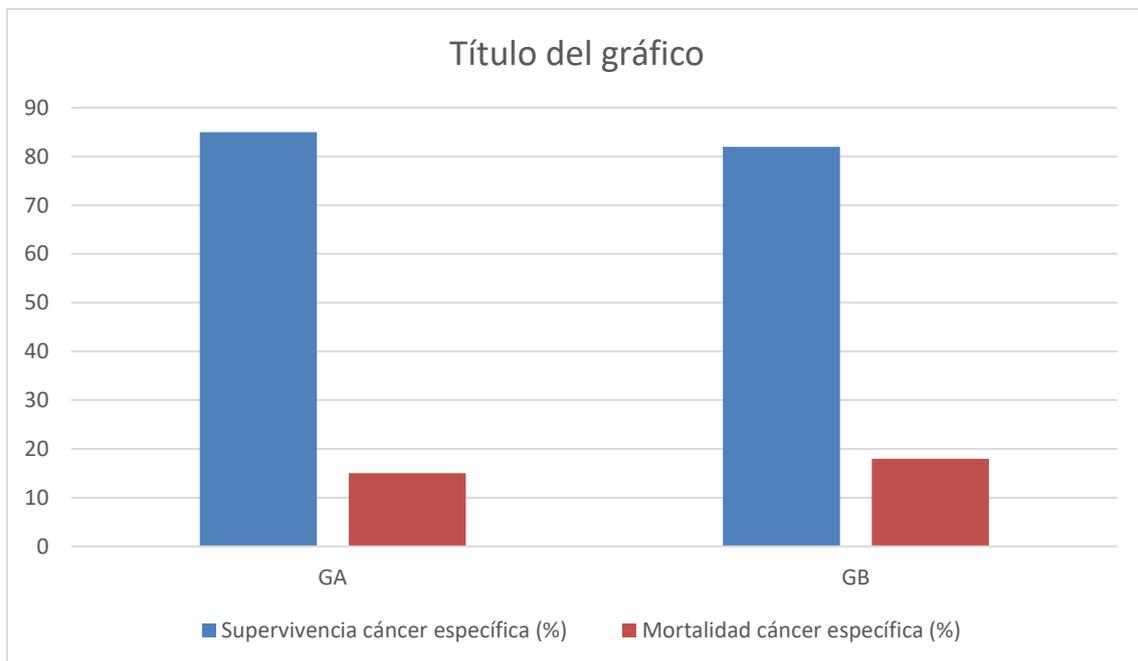


Figura 10. Mortalidad cáncer específica en GA y GB.

1.Edad.

1.01.Edad en grupo GG y subgrupos GA y GB.

La edad media fue 64.50 años, SD 7.34, mediana 65, rango 45-90 (figura 11).

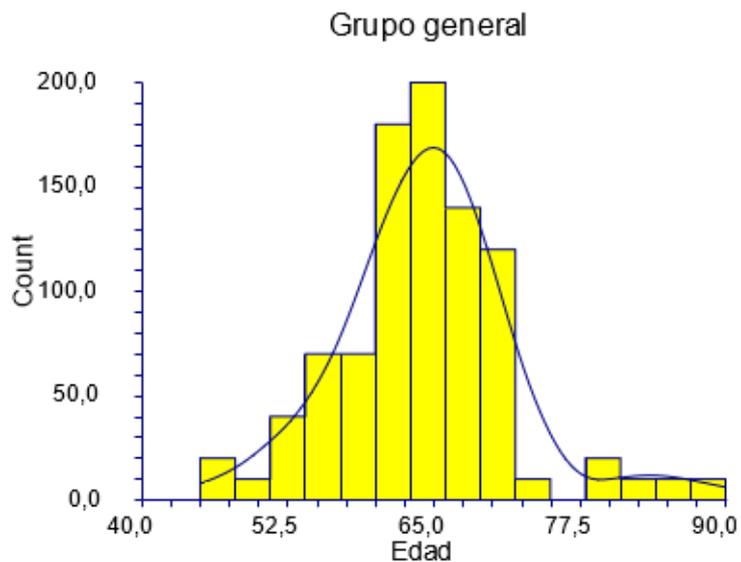


Figura 11. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 3 y las figuras 11 y 12 muestran la edad en los grupos. La edad en GG fue inferior en el subgrupo GB($p=0,000001$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	68.94	10.72	65.5	52-90
GB	63.41	5.73	64	45-72

Tabla 3. Edad en GA y GB.

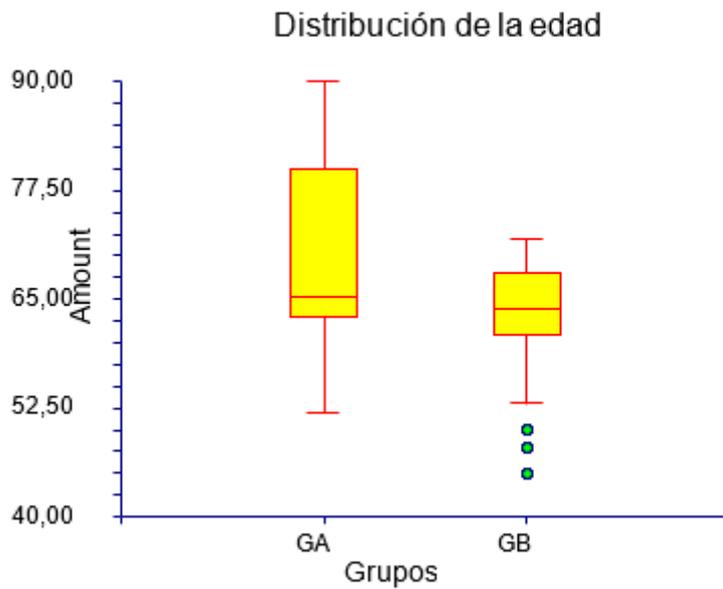


Figura 12. Distribución de la edad.

2. Índice de Masa Corporal (IMC).

2.01. Índice de Masa Corporal (IMC) en grupo GG y subgrupos GA y GB.

La media del índice de masa corporal (IMC) fue 28.19 kg/m², SD 4.05, mediana 27.66, rango 19.6-46.48 (figura 13).

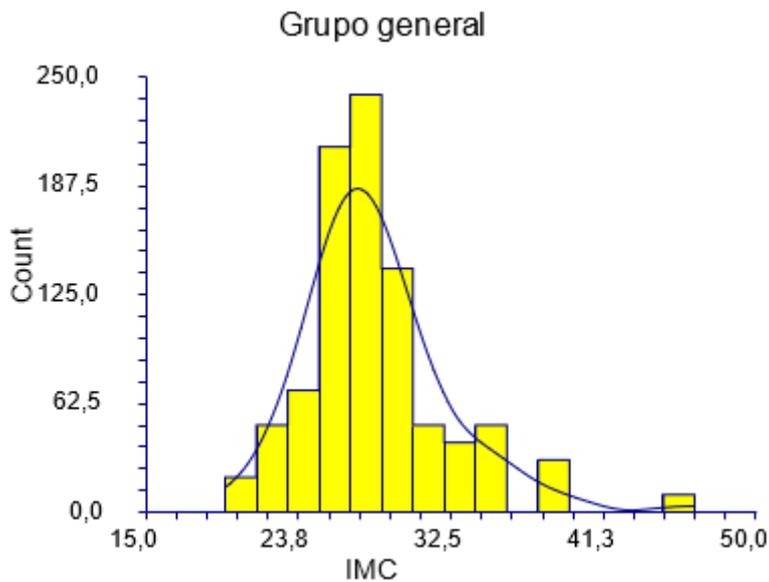


Figura 13. Distribución del índice de masa corporal(IMC) en la muestra general.

La tabla 4 y la figura 13 muestran el índice de masa corporal(IMC) en los grupos. El índice de masa corporal(IMC) en GG fue inferior en el subgrupo GA ($p=0,000031$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA	26.83	3.41	27	22-33
GB	28.53	4.13	27.66	19-46.48

Tabla 4. IMC en GA y GB.

3. Antígeno prostático (PSA)

3.01. Antígeno prostático (PSA) en grupo GG y subgrupos GA y GB.

La media del antígeno prostático (PSA) fue 9.01, SD 4.06, mediana 8.1, rango 3.1-22.5 (figura 14).

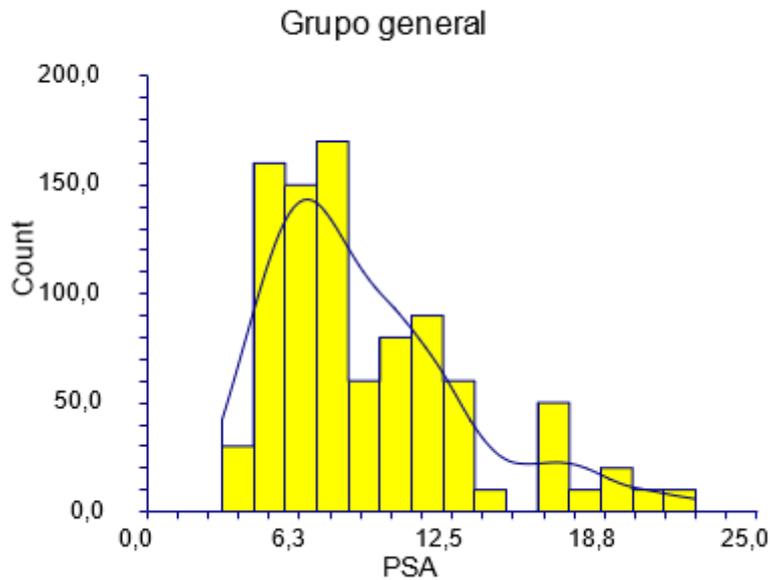


Figura 14. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general.

La tabla 5 y las figuras 14 y 15 muestran el antígeno prostático (PSA) en los grupos. El antígeno prostático (PSA) en GG fue inferior en GB ($p=0,0000001$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA	10.93	2.73	11.2	7.83-16.04
GB	8.54	4.19	7.13	3.1-22.5

Tabla 5. PSA en GA y GB.

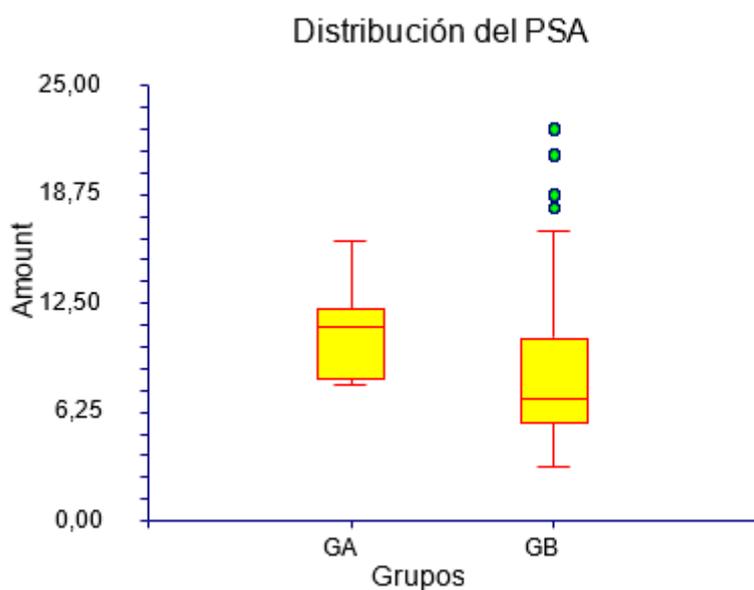


Figura 15. Distribución del antígeno prostático (PSA).

3.02. Antígeno prostático (PSA) en grupo GA y subgrupos de supervivencia vivo y muerto.

La media del antígeno prostático (PSA) fue 10.89, SD 2.66, mediana 11.2, rango 7.83-16.04 (figura 16).

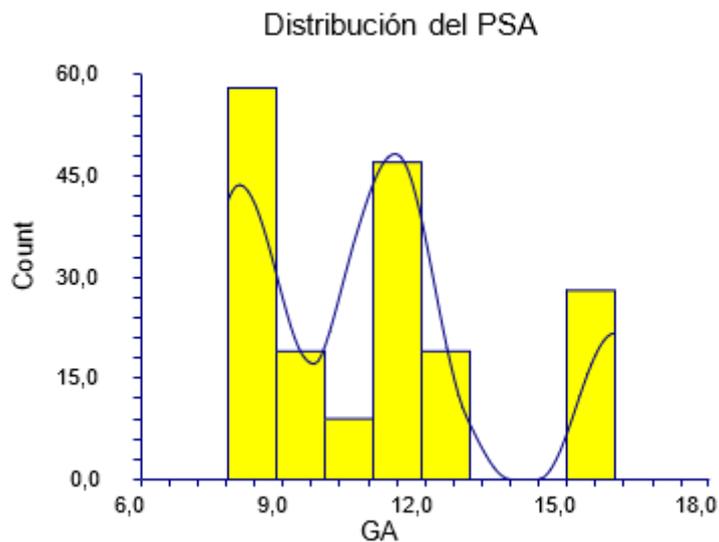


Figura 16. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general del grupo A.

La tabla 6 y las figuras 16 y 17 muestran el antígeno prostático (PSA) en los grupos. El antígeno prostático (PSA) en GA no hubo diferencia ($p=0,502424$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA vivo	10.90	2.72	11.20	7.80-16.04
GA muerto	10.57	2.38	9.75	7.69-15.96

Tabla 6. PSA en GA vivo y GA muerto.

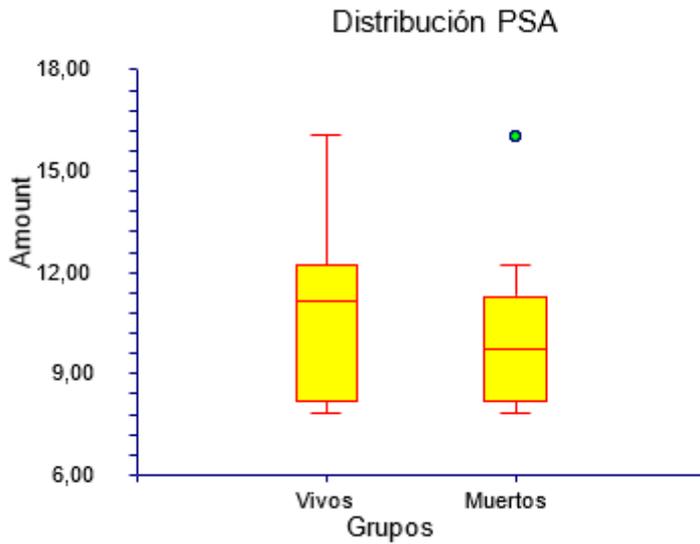


Figura 17. Distribución del antígeno prostático (PSA) en GA.

3.03. Antígeno prostático (PSA) en grupo GB y subgrupos de supervivencia vivo y muerto.

La media del antígeno prostático (PSA) fue 8.50, SD 4.21, mediana 7.11, rango 3.10-22.50 (figura 18).

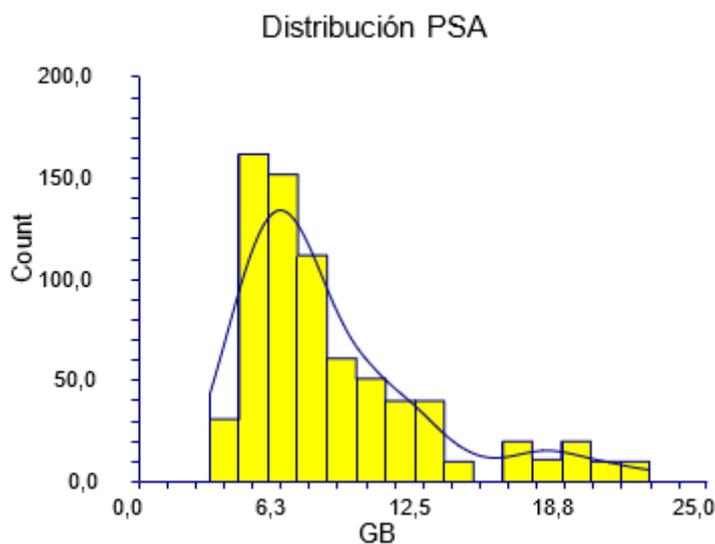


Figura 18. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general del grupo B.

La tabla 7 y las figuras 18 y 19 muestran el antígeno prostático (PSA) en los grupos. El antígeno prostático (PSA) en GB fue inferior en vivos ($p=0,0000001$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GB vivo	7.91	3.52	7.07	3.10-21
GB muerto	11.21	5.81	10.05	4.72-22.5

Tabla 7. PSA en GB vivo y GB muerto.

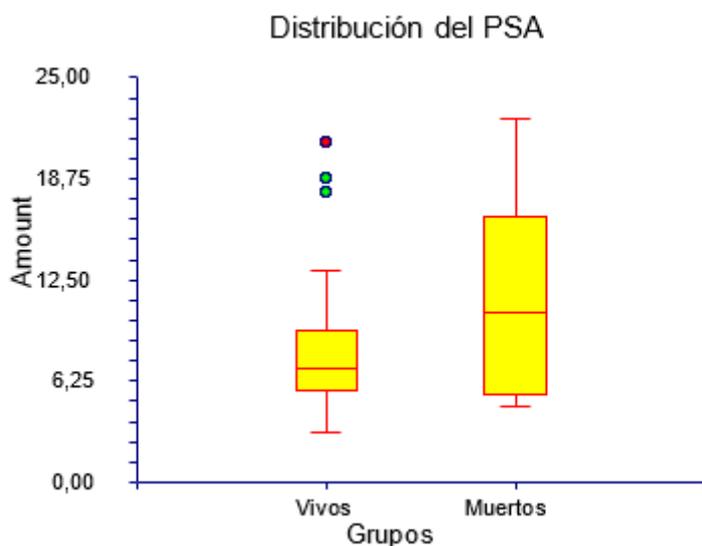


Figura 19. Distribución del antígeno prostático (PSA) en GA y GB vivo.

3.04. Antígeno prostático (PSA) en grupo GA vivo y GB vivo.

La media del antígeno prostático (PSA) fue 8.53, SD 3.58, mediana 7.73, rango 3.1-21 (figura 20).

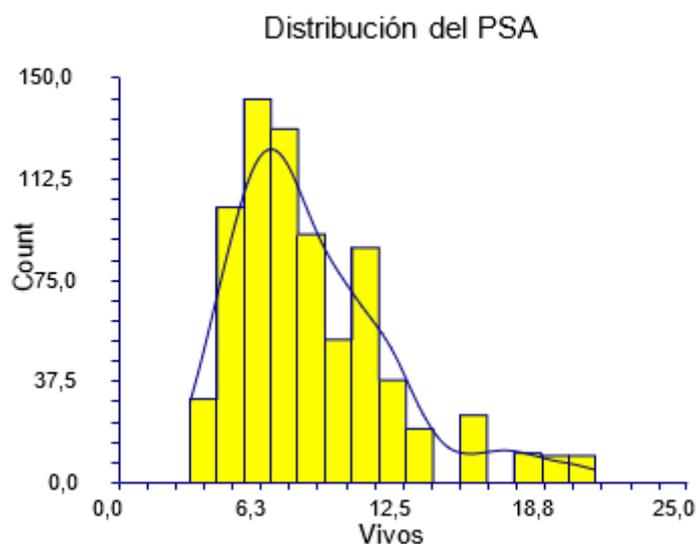


Figura 20. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general del grupo A y B vivos.

La tabla 8 y las figuras 20 y 21 muestran el antígeno prostático (PSA) en los grupos. El antígeno prostático (PSA) fue inferior en GB vivos ($p=0,0000001$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA vivo	10.94	2.72	11.2	7.83-16.04
GB vivo	7.91	3.52	7.07	3.1-21

Tabla 8. PSA en GA vivo y GB vivo.

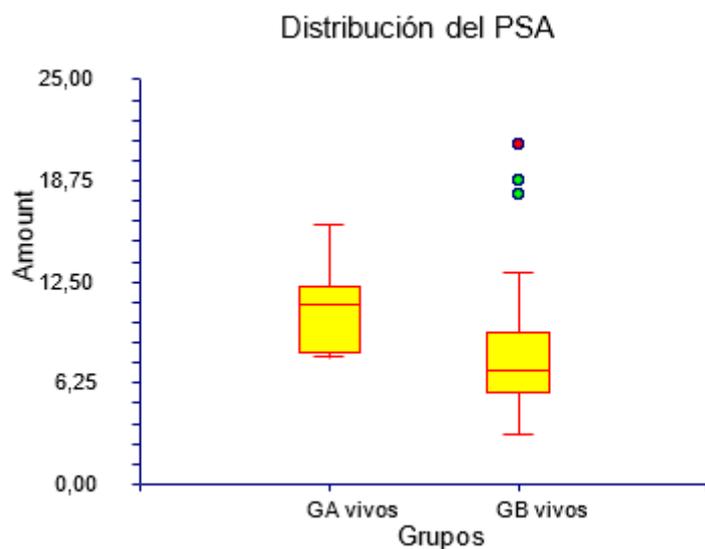


Figura 21. Distribución del antígeno prostático (PSA) en GA y GB vivo.

3.05. Antígeno prostático (PSA) en grupo GA y GB muerto.

La media del antígeno prostático (PSA) fue 11.10, SD 5.38, mediana 10.5, rango 4.72-22.5 (figura 22).

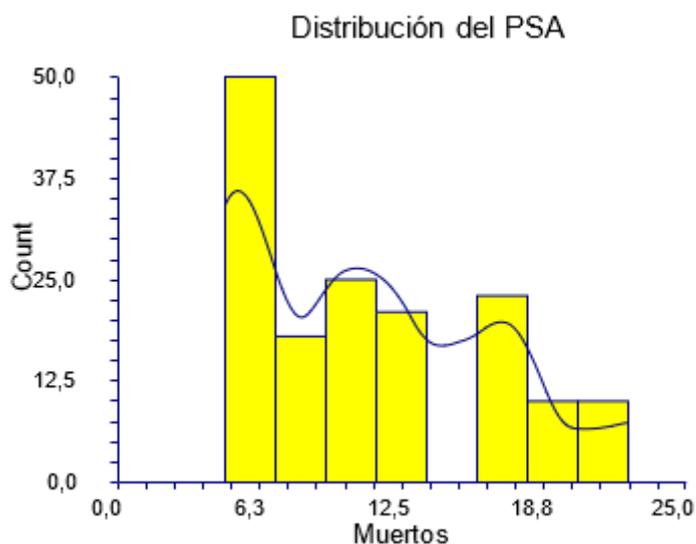


Figura 22. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general del grupo A y B muerto.

La tabla 9 y las figuras 22 y 23 muestran el antígeno prostático (PSA) en los grupos. No hubo diferencia entre grupos ($p=0,575470$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA muerto	10.57	2.38	9.75	7.83-16.04
GB muerto	11.21	5.81	10.5	4.72-22.5

Tabla 9. PSA en GA y GB muerto.

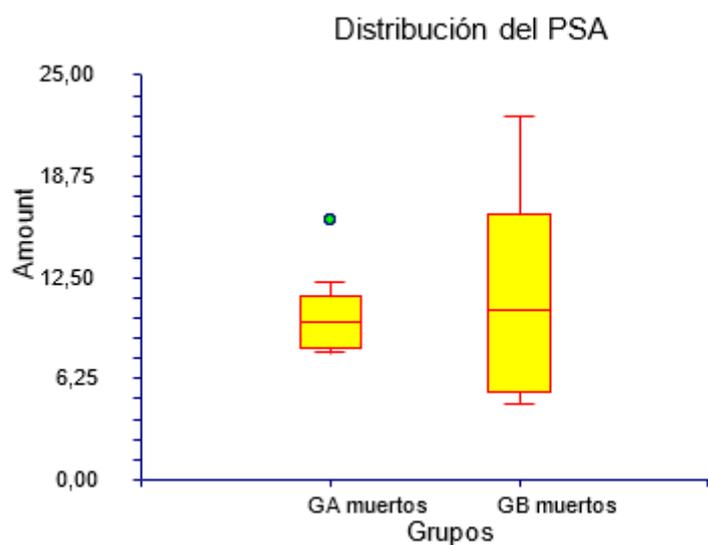


Figura 23. Distribución del antígeno prostático (PSA) en GA y GB muerto.

4.Estadio Tumoral (cTNM) por tacto rectal

4.01. Estadío Tumoral (cTNM) por tacto rectal en grupo GG y subgrupos GA y GB.

La media del estadio tumoral clínico (cTNM) fue 5.41, SD 2.59, mediana 5, rango 1-13 (figura 24).

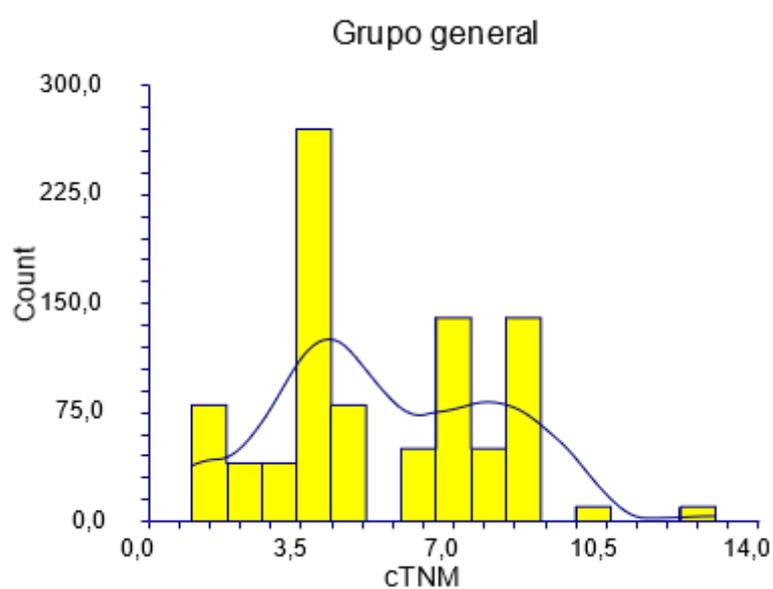


Figura 24. Distribución del estadio tumoral clínico (TNM) en la muestra general.

La tabla 10 y las figuras 24 y 25 muestran el estadio tumoral clínico (TNM) en los grupos. El estadio tumoral clínico (TNM) fue inferior en GA ($p=0,012482$).

Grupo	cTNM media	Sd	Mediana	Rango
GA	4.83	2.59	5	1-9
GB	5.56	2.57	5	1-13

Tabla 10. cTNM en GA y GB.

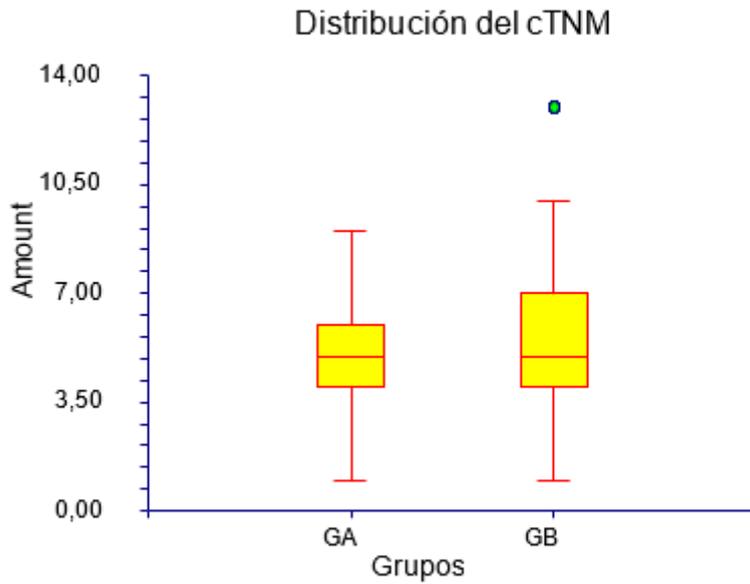


Figura 25. Distribución del estadio tumoral clínico (cTNM).

4.02. Estadio Tumoral (pTNM) en grupo GG y subgrupos GA y GB.

La media del estadio tumoral (pTNM) fue 3.48, SD 5.82, mediana 3, rango 1-8 (figura 26).

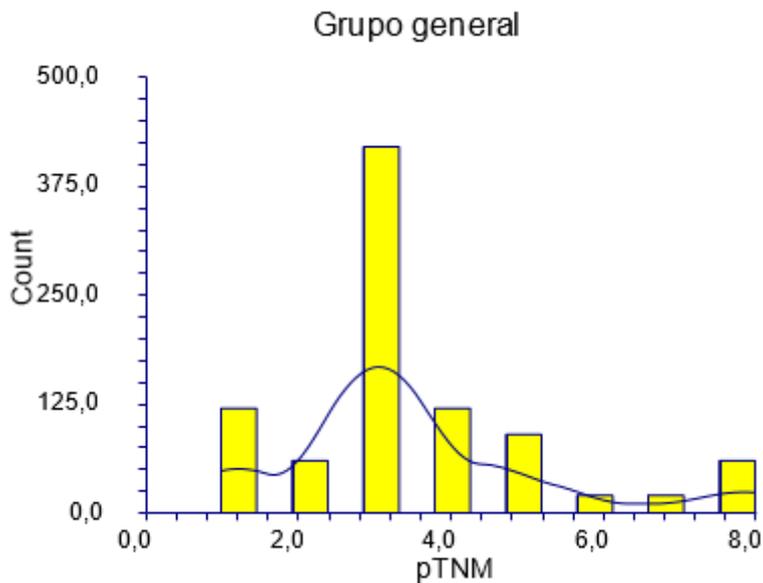


Figura 26. Distribución del estadio tumoral (pTNM) en la muestra general.

La tabla 11 y la figura 26 muestran el estadio tumoral (pTNM) en los grupos. El pTNM fue inferior en el subgrupo GB ($p=0,0000001$).

Grupo	pTNM media	Sd	Mediana	Rango
GA	5	1.86	4.5	3-8
GB	3.10	1.51	3	1-8

Tabla 11. pTNM en GA y GB.

4.03. Estadio Tumoral (pTNM) en grupo GA y subgrupos de supervivencia vivo y muerto.

La media del Estadio Tumoral (pTNM) fue 5.02, SD 2.68, mediana 5, rango 1-9 (figura 27).

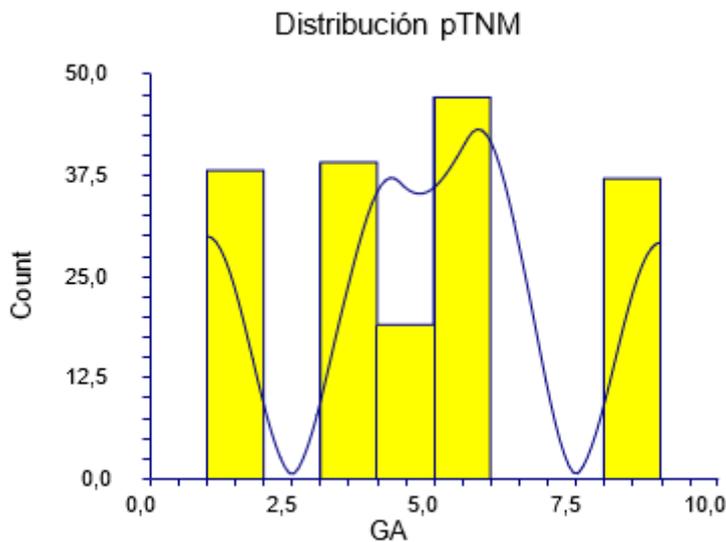


Figura 27. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en la muestra general del grupo A.

La tabla 12 y las figuras 27 y 28 muestran el Estadio Tumoral (pTNM) en los grupos. El Estadio Tumoral (pTNM) en GA no hubo diferencias ($p=0,461876$).

Grupo	pTNM media	Sd	Mediana	Rango
GA vivo	5.08	2.59	5	1-9
GA muerto	4.67	3.11	4.5	1-8.58

Tabla 12. pTNM en GA vivo y GA muerto.

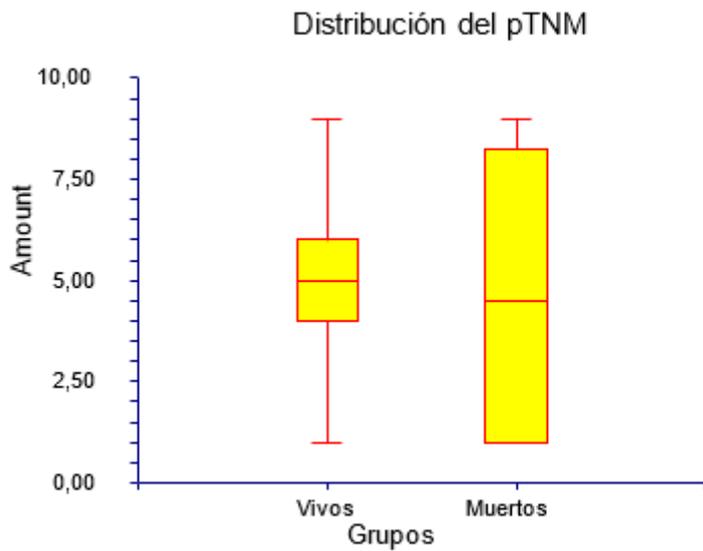


Figura 28. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en GA.

4.04. Estadio Tumoral (pTNM) en grupo GB y subgrupos de supervivencia vivo y muerto.

La media del Estadio Tumoral (pTNM) fue 5.49, SD 2.54, mediana 5, rango 1-13 (figura 29).

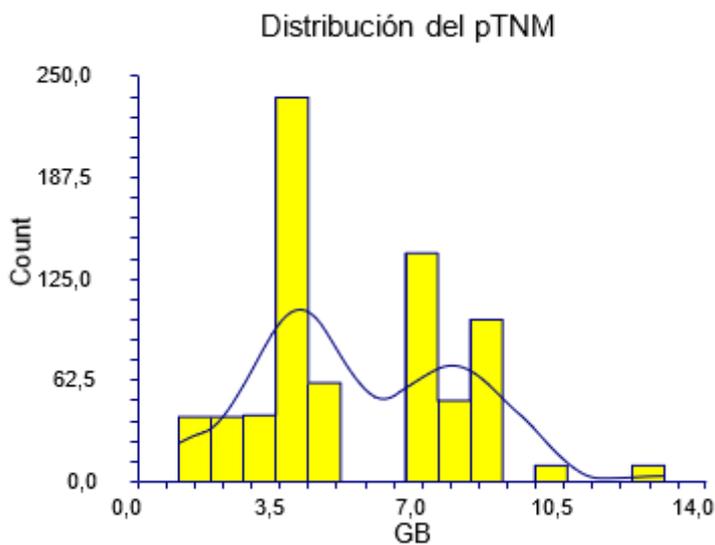


Figura 29. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en la muestra general del grupo B.

La tabla 13 y las figuras 29 y 30 muestran el Estadio Tumoral (pTNM) en los grupos. El Estadio Tumoral (pTNM) en GB fue inferior en vivos ($p=0,000058$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GB vivo	5.32	2.53	4	1-13
GB muerto	6.30	2.43	7	2-9

Tabla 13. PSA en GB vivo y GB muerto.

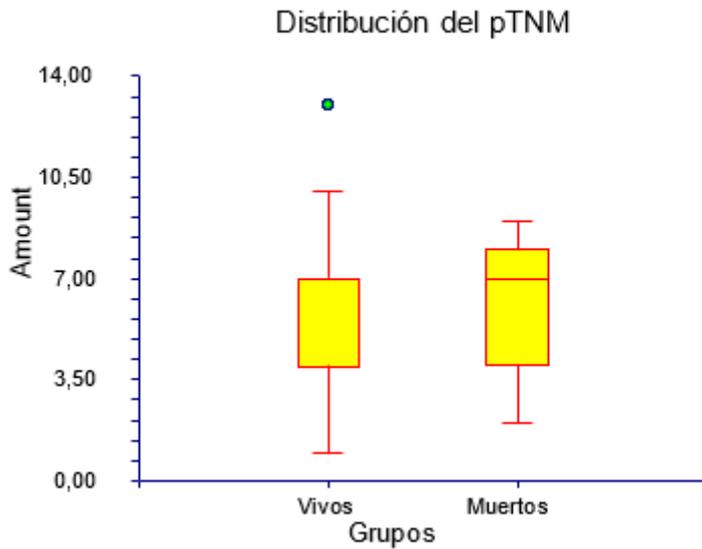


Figura 30. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en GA y GB vivo.

4.05. Estadio Tumoral (pTNM) en grupo GA vivo y GB vivo.

La media del Estadio Tumoral (pTNM) fue 5.27, SD 2.54, mediana 5, rango 1-13 (figura 31).

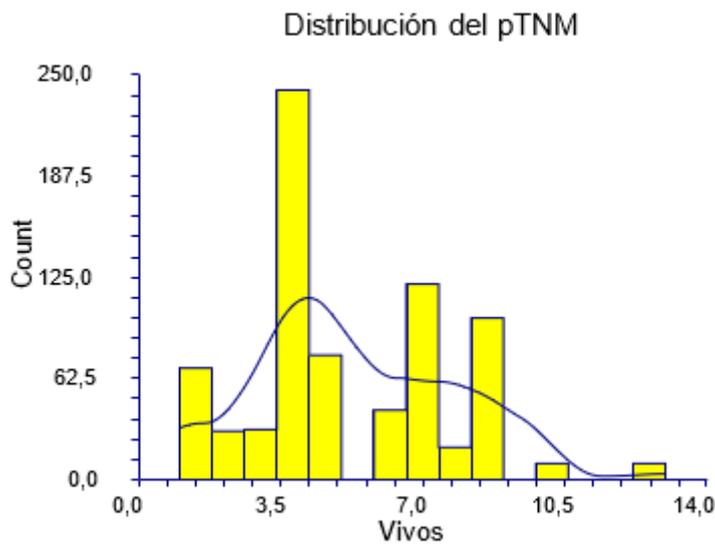


Figura 31. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en la muestra general del grupo A

y B vivos.

La tabla 14 y las figuras 31 y 32 muestran el Estadio Tumoral (pTNM) en los grupos. No hubo diferencia entre los grupos ($p=0,307947$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA vivo	5.08	2.59	5	1-9
GB vivo	5.32	2.53	4	1-13

Tabla 14. PSA en GA vivo y GB vivo.

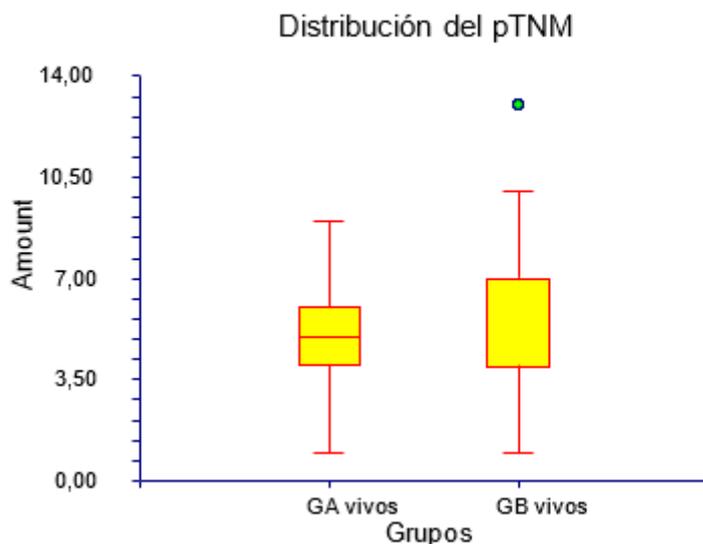


Figura 32. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en GA y GB vivo.

4.06. Estadio Tumoral (pTNM) en grupo GA y GB muerto.

La media del Estadio Tumoral (pTNM) fue 6.01, SD 2.63, mediana 7, rango 1-9 (figura 33).

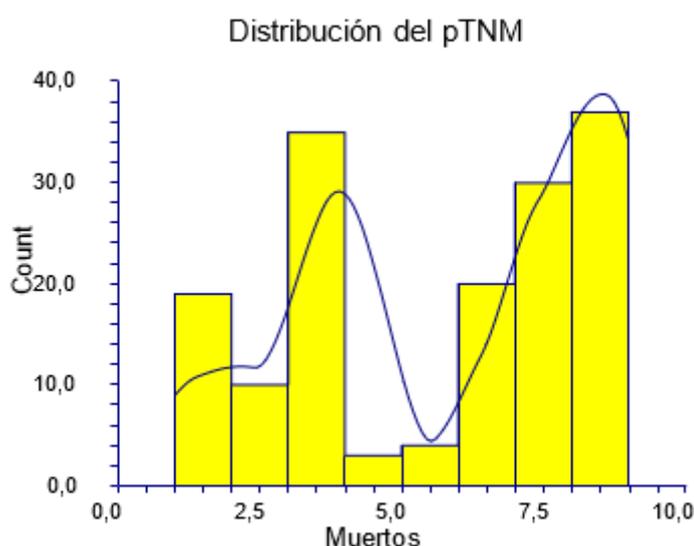


Figura 33. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en la muestra general del grupo A y B muerto.

La tabla 15 y las figuras 33 y 34 muestran el Estadio Tumoral (pTNM) en los grupos. El Estadio Tumoral (pTNM) fue inferior en GA muertos ($p=0,002746$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA muerto	4.67	3.11	4.5	1-9
GB muerto	6.30	2.43	7	2-9

Tabla 15. PSA en GA y GB muerto.

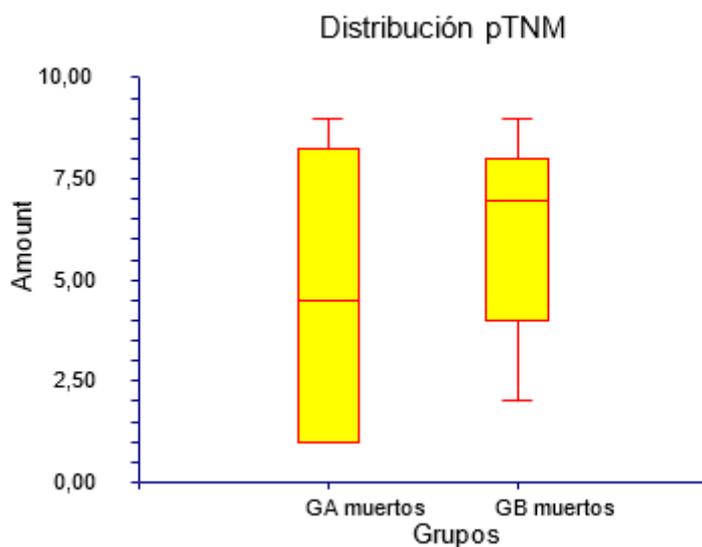


Figura 34. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en GA y GB muerto.

5. Volumen prostático.

5.01. Volumen prostático en grupo GG y subgrupos GA y GB.

La media del volumen prostático fue 40.44, SD 1.52, mediana 36, rango 15-88 (figura 35).

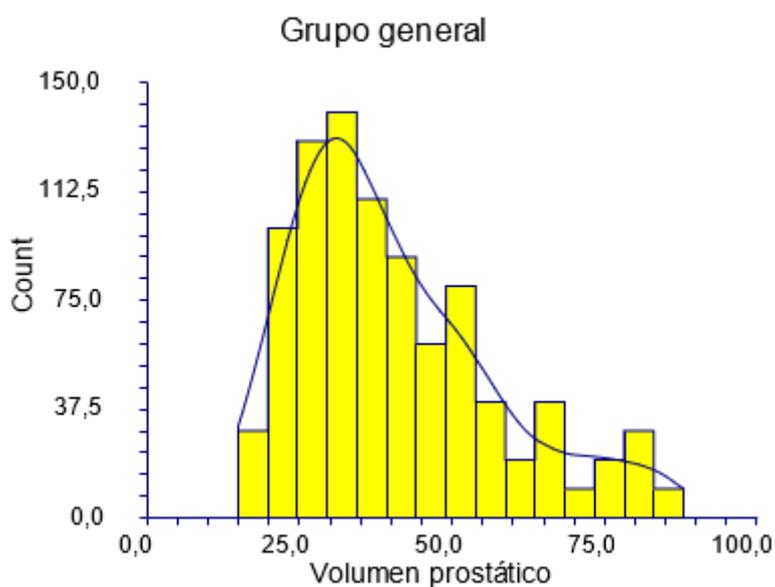


Figura 35. Distribución del volumen prostático en la muestra general.

La tabla 16 y las figuras 35 y 36 muestran el volumen prostático en los grupos. No hubo diferencias entre los subgrupos ($p=0,799898$).

Grupo	Volumen prostático media	Sd	Mediana	Rango
GA	40.55	1.93	36	22-68
GB	40.41	1.67	35.5	15-88

Tabla 16. Volumen prostático en GA y GB.

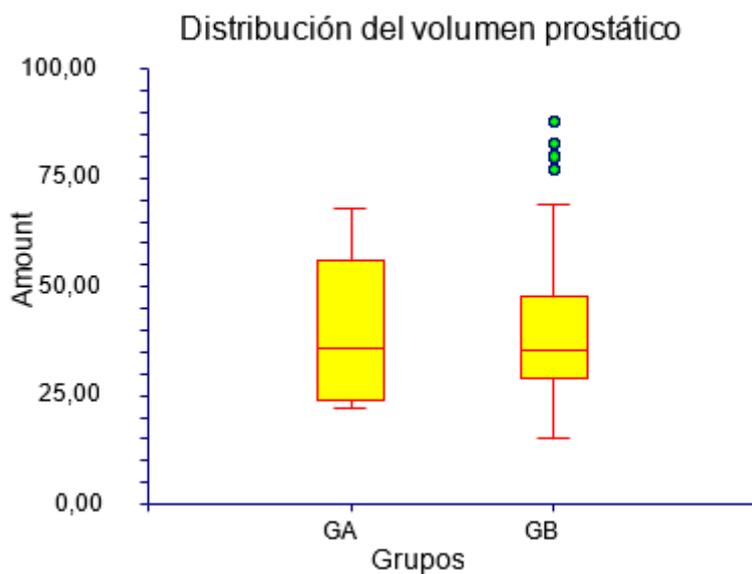


Figura 36. Distribución del volumen prostático.

6. Gleason.

Score Gleason de la biopsia prostática.

6.01. Gleason en grupo GG y subgrupos GA y GB.

La media del Gleason fue 6.43, SD 0.65, mediana 6, rango 5-9 (figura 37).

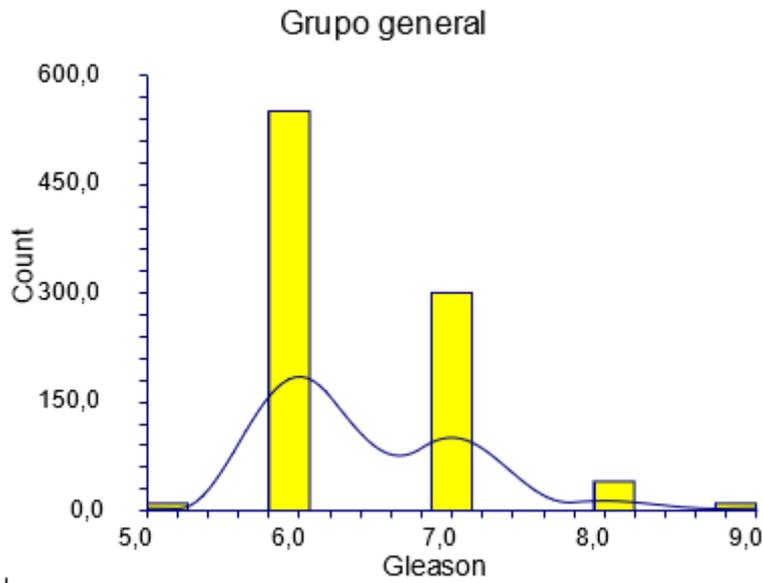


Figura 37. Distribución del Gleason en la muestra general.

La tabla 17 y las figuras 37 y 38 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason fue inferior en el subgrupo GB ($p=0,000001$).

Grupo	Gleason, media	Sd	Mediana	Rango
GA	6.83	0.68	7	6-8
GB	6.34	0.60	6	5-9

Tabla 17. Gleason en GA y GB.

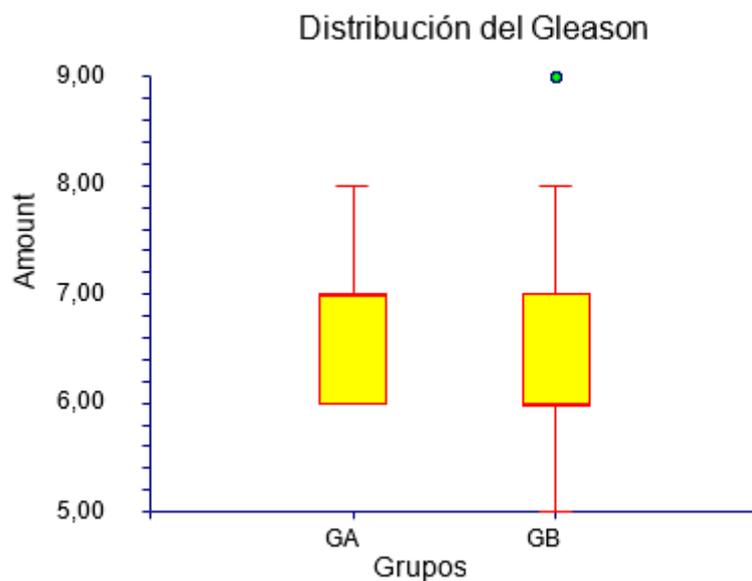


Figura 38. Distribución del Gleason.

Escore Gleason de la pieza quirúrgica de la prostatectomía radical.

6.02. Gleason en grupo GG y subgrupos GA y GB postquirúrgicos.

La media del Gleason fue 6.65, SD 0.68, mediana 7, rango 6-9 (figura 39).

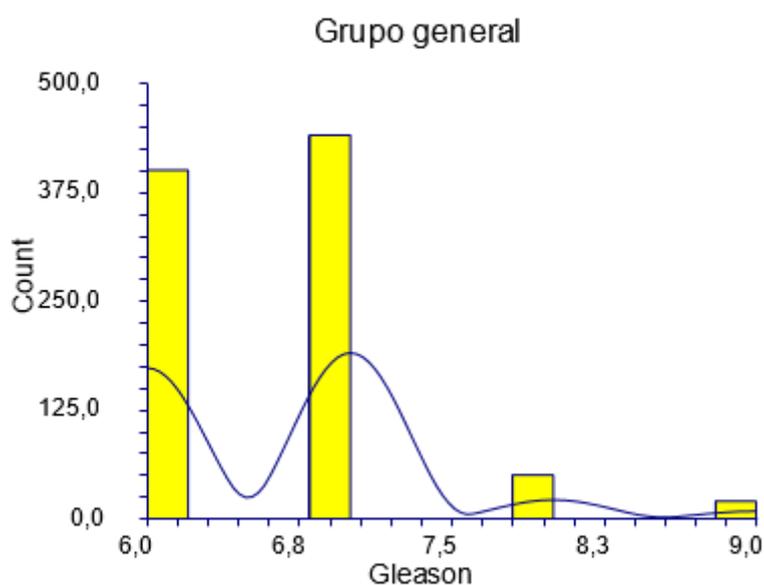


Figura 39. Distribución del Gleason en la muestra general.

La tabla 18 y las figuras 39 y 40 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason fue inferior en el subgrupo GB ($p=0,000028$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA	6.83	0.68	7	6-8
GB	6.61	0.67	7	6-9

Tabla 18. Gleason postquirúrgico en GA y GB.

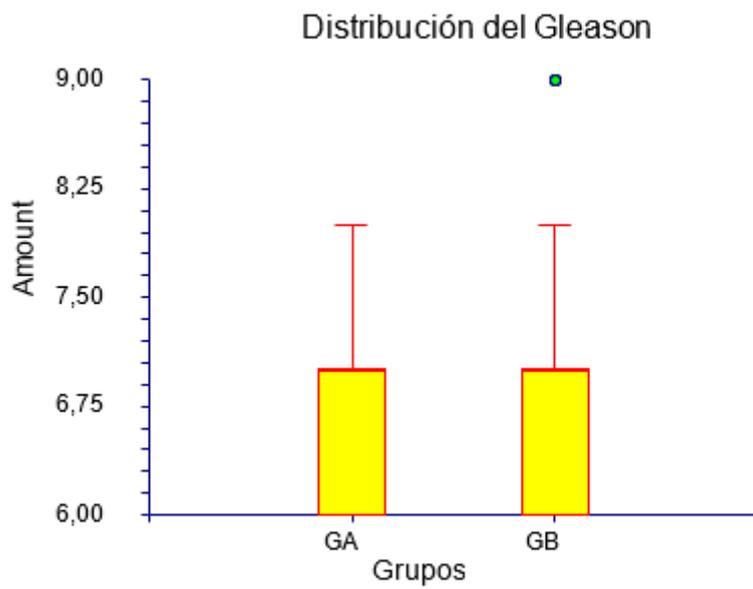


Figura 40. Distribución del Gleason postquirúrgico.

6.03. Gleason en grupo GA y subgrupos de supervivencia vivo y muerto.

La media del Gleason fue 6.83, SD 0.66, mediana 7, rango 6-8 (figura 41).

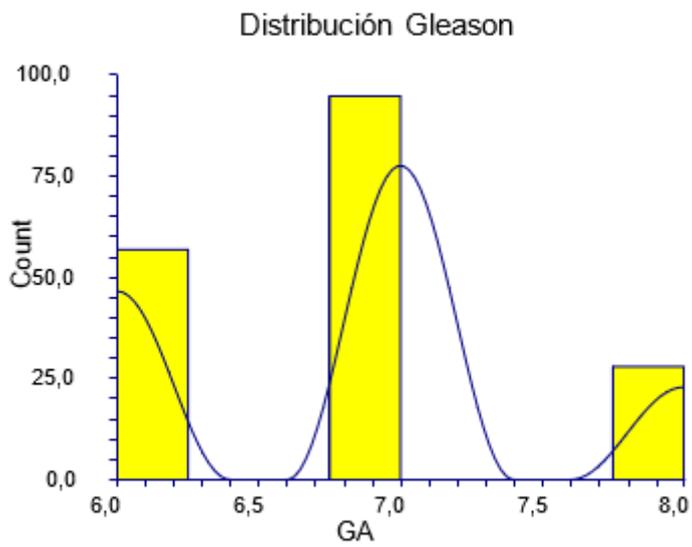


Figura 41. Distribución del Gleason en la muestra general del grupo A.

La tabla 19 y las figuras 41 y 42 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason en GA no hubo diferencia ($p=0,168841$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA vivo	6.86	0.66	7	6-8
GA muerto	6.67	0.67	6.60	6-7.45

Tabla 19. Gleason en GA vivo y GA muerto.

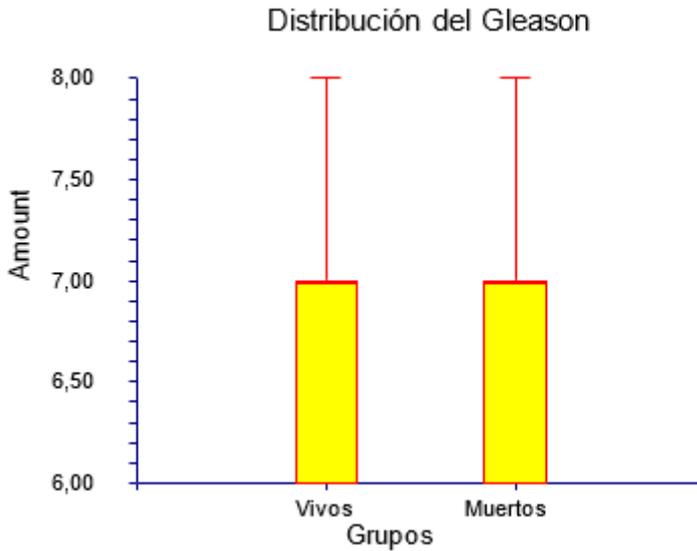


Figura 42. Distribución del Gleason en GA.

6.04. Gleason en grupo GB y subgrupos de supervivencia vivo y muerto.

La media del Gleason fue 6.33, SD 0.59, mediana 6, rango 5-9 (figura 43).

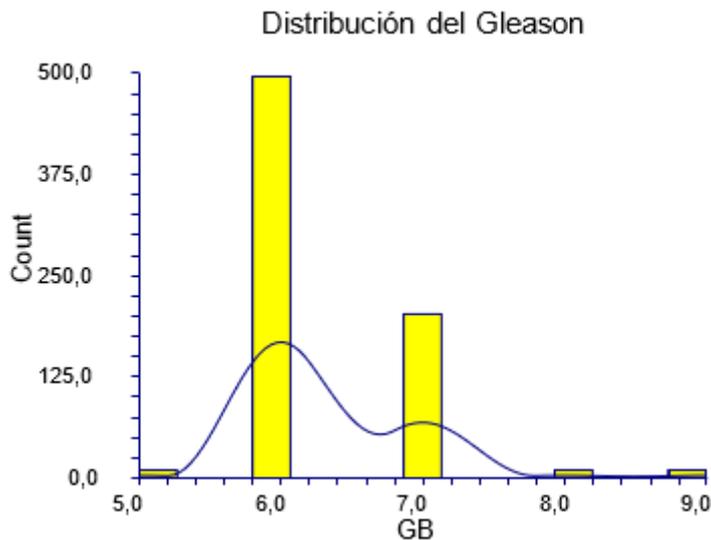


Figura 43. Distribución del Gleason en la muestra general del grupo B.

La tabla 20 y las figuras 43 y 44 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason en GB fue inferior en vivos ($p=0,0000001$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GB vivo	6.23	0.46	6	5-7
GB muerto	6.76	0.89	7	6-9

Tabla 20. Gleason en GB vivo y GB muerto.

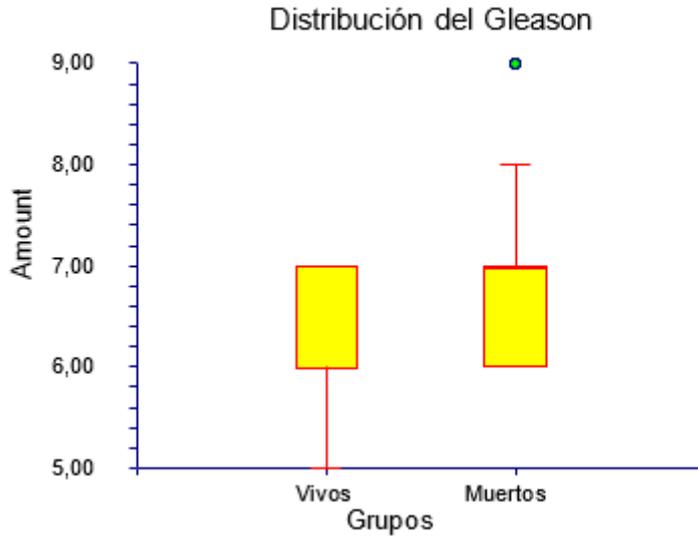


Figura 44. Distribución del Gleason en GA y GB vivo.

6.05. Gleason en grupo GA vivo y GB vivo.

La media del Gleason fue 6.36, SD 0.57, mediana 6, rango 5-8 (figura 45).

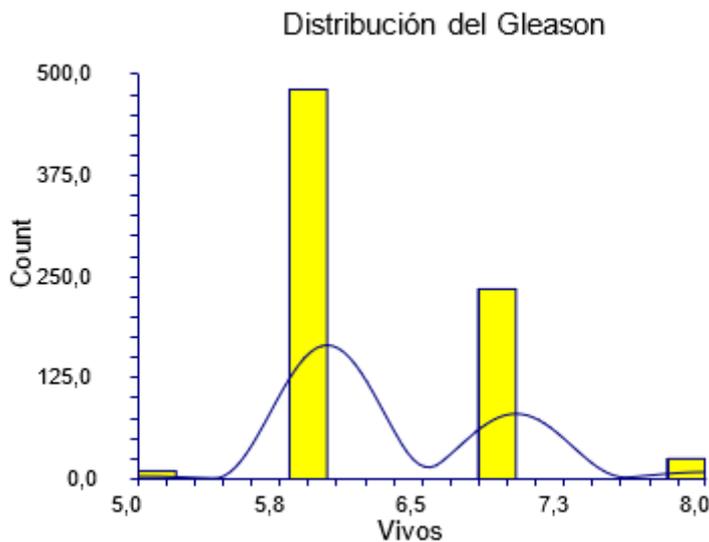


Figura 45. Distribución del Gleason en la muestra general del grupo A y B vivos.

La tabla 21 y las figuras 45 y 46 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason fue inferior en GB vivo ($p=0,0000001$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA vivo	6.86	0.66	7	6-8
GB vivo	6.23	0.46	6	5-7

Tabla 21. Gleason en GA vivo y GB vivo.

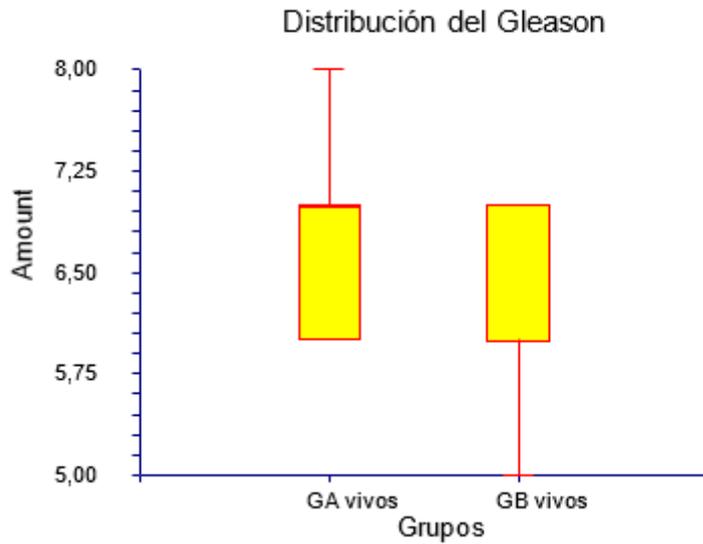


Figura 46. Distribución del Gleason en GA y GB vivo.

6.06. Gleason en grupo GA y GB muerto.

La media del Gleason fue 6.75, SD 0.85, mediana 7, rango 6-9 (figura 47).

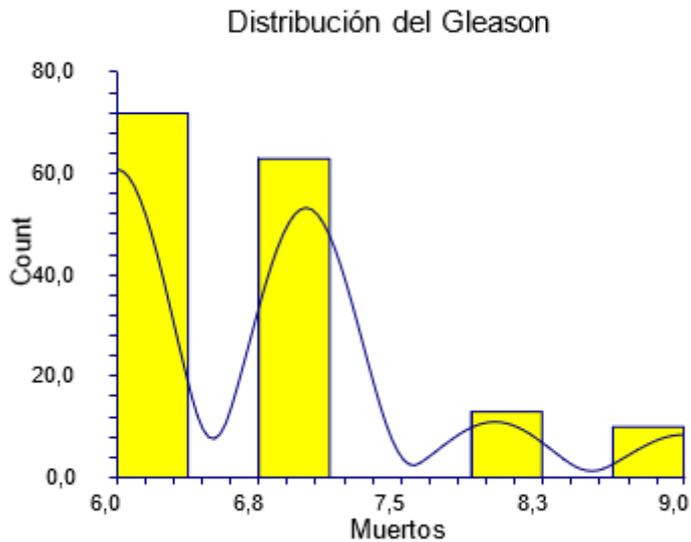


Figura 47. Distribución del Gleason en la muestra general del grupo A y B muerto.

La tabla 22 y las figuras 47 y 48 muestran el Gleason en los grupos. No hubo diferencias entre grupos ($p=0,613285$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA muerto	6.67	0.66	6.80	6-8
GB muerto	6.76	0.89	7	6-9

Tabla 22. PSA en GA y GB muerto.

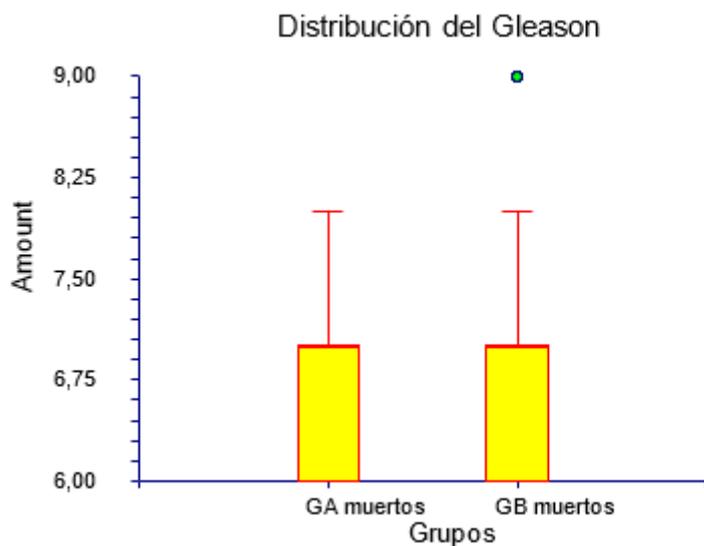


Figura 48. Distribución del Gleason en GA y GB muerto.

7. Márgenes afectado de la pieza.

7.01. Márgenes afectados de la pieza en grupo GA y GB.

La tabla 23 muestra la distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Márgenes afectados	GA	GB	Total
No=1	40	490	530
Si=2	140	230	370

Tabla 23. Distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

La tabla 24 muestra la comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Márgenes afectados	GA		GB		p
	n	%	n	%	
No=1	40	22,22	490	67,12	0.0001
Si=2	140	77,78	230	32,88	0.0001

Tabla 24.Comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

7.02.Márgenes afectados de la pieza en grupo GA vivo y muerto.

La tabla 25 muestra la distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA.

Márgenes afectados	GA vivo	GA muerto	Total
No=1	34	4	38
Si=2	118	24	142

Tabla 25.Distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA.

La tabla 26 muestra la comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA.

Márgenes afectados	GA vivo		GA muerto		p
	n=152	%	n=28	%	
No=1	34	22,36	4	14,28	0.4525
Si=2	118	77,64	24	85,72	0.4525

Tabla 26.Comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA.

7.03.Márgenes afectados de la pieza en grupo GB vivo y muerto.

La tabla 27 muestra la distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GB.

Márgenes afectados	GB vivo	GB muerto	Total
No=1	449	60	509
Si=2	151	70	221

Tabla 27.Distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GB.

La tabla 28 muestra la comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GB.

Márgenes afectados	GB vivo		GB muerto		P
	n=600	%	n=130	%	
No=1	449	74,83	60	46,15	0.0001
Si=2	151	25,16	70	53,84	0.0001

Tabla 28.Comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GB.

7.04.Márgenes afectados de la pieza en grupos GA y GB vivo y muerto.

La tabla 29 muestra la distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA y GB.

Márgenes afectados	GA vivo	GB vivo	Total
No=1	34	449	483
Si=2	118	151	269
Márgenes afectados	GA muerto	GB muerto	
No=1	4	60	64
Si=2	24	70	94

Tabla 29.Distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA y GB.

La tabla 30 muestra la comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA y GB.

Márgenes afectados	GA vivo		GB vivo		P
	n=152	%	n=600	%	
No=1	34	22,36	449	74,83	0.0001
Si=2	118	77,64	151	25,16	0.0001
Márgenes afectados	GA muerto		GB muerto		P
	n=28	%	n=130	%	
No=1	4	14,28	60	46,15	0.0025
Si=2	24	85,72	70	53,84	0.0025

Tabla 30.Comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA y GB.

8.Diagnósticos Secundarios

8.01.Diagnósticos Secundarios en grupo GA.

La tabla 31 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico y postquirúrgico.

Diagnósticos secundarios	Grupo A prequirúrgico	Grupo A postquirúrgico	Total
Depresión no=1, si=2	13	42	55
Patología respiratoria no=1, si=2	13	19	32
Cardiopatía isquémica no=1, si=2	7	49	56
Hipertensión arterial no=1, si=2	38	69	107
Diabetes mellitus no=1, si=2	20	108	128
Dislipemia no=1, si=2	12	49	61
Hepatopatía no=1, si=2	14	46	60
Hiperuricemia no=1, si=2	18	31	49
Incontinencia urinaria no=1, si=2	2	69	71
Síntomas del tracto urinario no=1, si=2	71	62	133
Disfunción eréctil no=1, si=2	65	22	87
Tratamiento antiagregante no=1, si=2	18	40	58
Alcoholismo no=1, si=2	10	64	74
Tabaquismo no=1, si=2	16	39	55
Extabaquismo no=1, si=2	4	43	47
Cirugía abdominal no=1, si=2	5	49	54
Cirugía pélvica no=1, si=2	2	36	38

Tabla 31. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico y postquirúrgico.

La tabla 32 muestra la comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico y postquirúrgico.

Diagnósticos secundarios	Grupo A prequirúrgico		Grupo A postquirúrgico		
	n= 180	%	n=180	%	p
Depresión no=1, si=2	13	7,22	42	23,33	0.0001
Patología respiratoria no=1, si=2	13	7,22	19	10,55	0.3546
Cardiopatía isquémica no=1, si=2	7	3,88	49	27,22	0.0001
Hipertensión arterial no=1, si=2	38	21,11	69	38,33	0.0005
Diabetes mellitus no=1, si=2	20	11,11	108	60	0.0001
Dislipemia no=1, si=2	12	6,66	49	27,22	0.0001
Hepatopatía no=1, si=2	14	7,77	46	25,55	0.0001
Hiperuricemia no=1, si=2	18	10	31	17,22	0.0643
Incontinencia urinaria no=1, si=2	2	1,11	69	38,33	0.0001
Síntomas del tracto urinario no=1, si=2	71	39,44	62	34,44	0.3824
Disfunción eréctil no=1, si=2	65	36,11	22	12,22	0.0001
Tratamiento antiagregante no=1, si=2	18	10	40	22,22	0.0024
Alcoholismo no=1, si=2	10	5,55	64	35,55	0.0001
Tabaquismo no=1, si=2	16	8,88	39	21,66	0.0011
Extabaquismo no=1, si=2	4	2,22	43	23,88	0.0001
Cirugía abdominal no=1, si=2	5	2,77	49	27,22	0.0001
Cirugía pélvica no=1, si=2	2	1,11	36	20	0.0001

Tabla 32.Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico y postquirúrgico.

La siguiente figura muestra la distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A prequirúrgico y postquirúrgico.

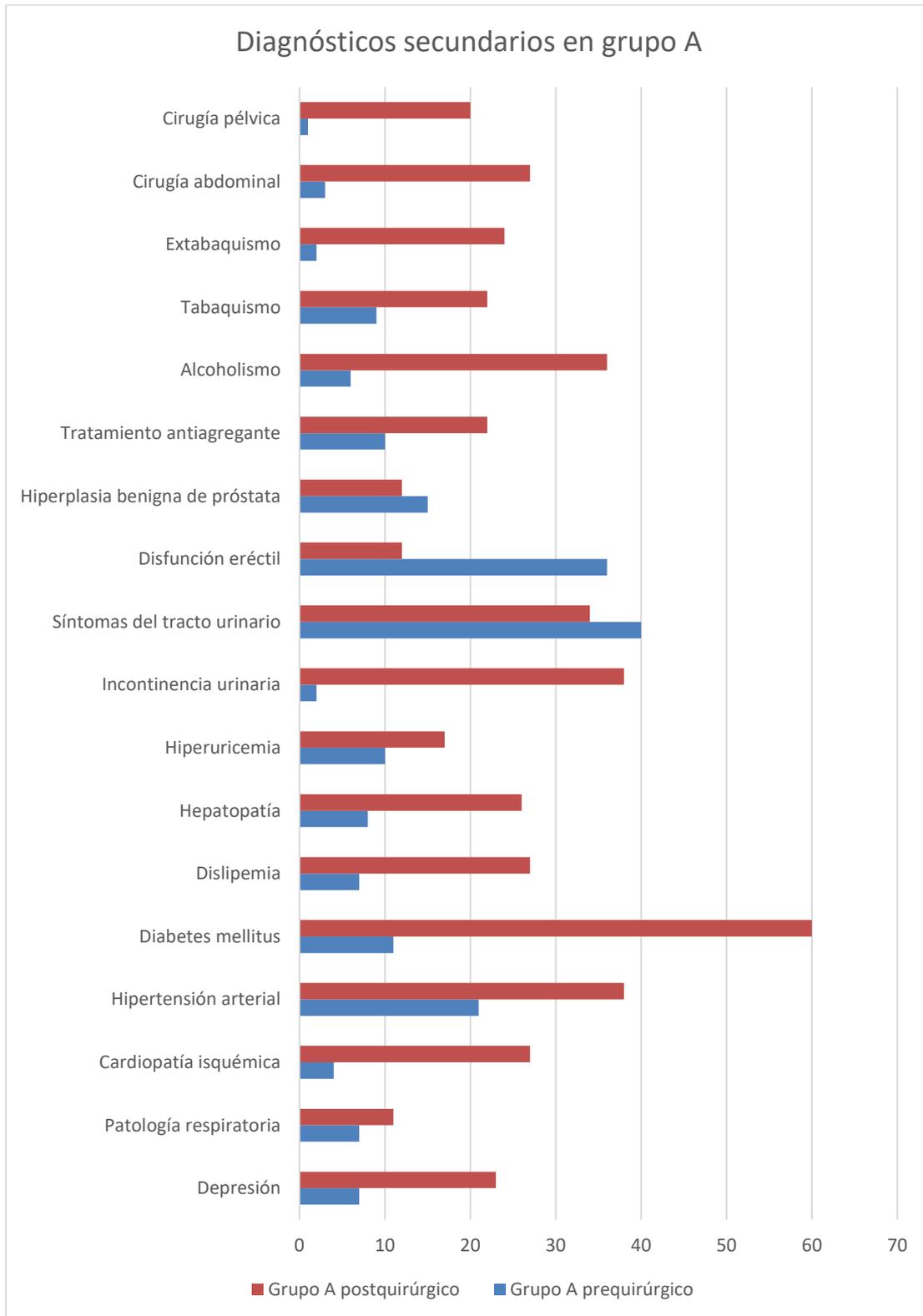


Figura 49. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A prequirúrgico y postquirúrgico.

8.02. Diagnósticos Secundarios en grupo GA prequirúrgico.

La tabla 33 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico.

Hormonoterapia	D e p r e s i o n n o = 1, si = 2	R e s p i r a t o r i o N O = 1, SI = 2	I M A N 1 o , S	H T A A N 1 o , S	D M N 1 o , S	D i s p e n s i a N O = 1, SI = 2	H e p a t o p a t i a N O = 1, SI = 2	H i p e r u r i c e m i a n o = 1, si = 2	I N C O N T I N E N C I A U R I N A R I A N O = 1, SI = 2	S T U I N O , 2 S	D E N O , 2 S	H i p e r p l a s i a b e n i g n a d e p r ó s t a t E a n o = 1, si = 2	A n t i a g r e g a n t e : a d i r o , s i n t r o n , h e p a r i n a n o = 1, si = 2	A l c o h o l i s m o N o , 2 S í , 3 N o c o n s t a	T a b a q u i s m o N o , 2 S í , 3 N o c o n s t a	E x t a b a q u i s m o N o = 1, si = 2	C i r u g í a a b d o m i n o p e l v i a n a 1 N o , 2 S í	C i r u g í a p e l v i c a n o = 1, s i = 2	T o t a l
HT1: Abiraterona + Leuprolina	1	0	2	1 0	0	0	1	2	1	2	8	7	0	2	2	1	1	0	4 0

H T2 : Bi cal uta mi da	2	0	1	1 0	1 0	0	4	2	0	1	2	6	8	3	3	2	1	0	5 5
H T3 : Go ser eli na + Bi cal uta mi da	2	3	1	0	0	4	0	4	0	4	4	3	2	2	2	1	1	0	3 3
H T4 : Le up ror eli na	1	10	2	1 0	1 0	8	8	2	0	5 0	5 0	2	5	1	1	0	1	1	1 6 2
H T5 : Le up ror eli na + Bi cal	3	0	1	4	0	0	0	1	0	0	1	3	3	1	1	0	0	0	1 8

uta mi da																				
H T6 : Le up ror eli na + En zal uta mi da	2	0	0	1	0	0	0	2	1	1 0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	19
H T7 : Tri pt or eli na	1	0	0	2	0	0	0	2	0	2	0	2	0	1	4	0	1	1	1	16
H T8 : Tri pt or eli na + Bi cal uta mi da	1	0	0	1	0	0	1	3	0	2	0	2	0	0	2	0	0	0	0	12

Tabla 33. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico.

La tabla 34 muestra la comparación de la depresión tratamiento antiagregante en los subgrupos GA prequirúrgico.

Depresión						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	P
HT 1	1	5,55	HT2	2	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT3	2	33,33	0.2503
HT 1	1	5,55	HT4	1	1,12	0.3095
HT 1	1	5,55	HT5	3	33,33	0.0933
HT 1	1	5,55	HT6	2	22,22	0.2503
HT 1	1	5,55	HT7	1	5,55	1.0000
HT 1	1	5,55	HT8	1	10	1.0000
HT2	2	11,11	HT3	2	33,33	0.5815
HT2	2	11,11	HT4	1	1,12	0.0727
HT2	2	11,11	HT5	3	33,33	0.2950
HT2	2	11,11	HT6	2	22,22	0.5815
HT2	2	11,11	HT7	1	5,55	1.0000
HT2	2	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT3	2	33,33	HT4	1	1,12	0.0216
HT3	2	33,33	HT5	3	33,33	1.0000
HT3	2	33,33	HT6	2	22,22	1.0000
HT3	2	33,33	HT7	1	5,55	0.2503
HT3	2	33,33	HT8	1	10	0.5820
HT4	1	1,12	HT5	3	33,33	0.0021
HT4	1	1,12	HT6	2	22,22	0.0216
HT4	1	1,12	HT7	1	5,55	0.0216
HT4	1	1,12	HT8	1	10	0.1927
HT5	3	33,33	HT6	2	22,22	1.0000
HT5	3	33,33	HT7	1	5,55	0.0933
HT5	3	33,33	HT8	1	10	0.3034
HT6	2	22,22	HT7	1	5,55	0.2503
HT6	2	22,22	HT8	1	10	0.5820
HT7	1	5,55	HT8	1	10	1.0000

Tabla 34. Comparación de la depresión en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 35 muestra la comparación de patología respiratoria en los subgrupos GA prequirúrgico.

Patología respiratoria						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	P
HT 1	0	0	HT2	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT3	3	33,33	0.0287
HT 1	0	0	HT4	10	11,23	0.2068
HT 1	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT3	3	33,33	0.0287
HT2	0	0	HT4	10	11,23	0.2068
HT2	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT3	3	33,33	HT4	10	11,23	0.0962
HT3	3	33,33	HT5	0	0	0.2059
HT3	3	33,33	HT6	0	0	0.2059
HT3	3	33,33	HT7	0	0	0.0287
HT3	3	33,33	HT8	0	0	0.0867
HT4	10	11,23	HT5	0	0	0.5915
HT4	10	11,23	HT6	0	0	0.5915
HT4	10	11,23	HT7	0	0	0.2068
HT4	10	11,23	HT8	0	0	0.5920
HT5	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	0	0	HT8	0	0	1.0000

Tabla 35. Comparación de patología respiratoria en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 36 muestra la comparación de cardiopatía isquémica en los subgrupos GA prequirúrgico.

Cardiopatía isquémica						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	1	5,55	1.0000
HT 1	2	11,11	HT3	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT4	2	2,24	0.1308
HT 1	2	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT6	0	0	0.5385
HT 1	2	11,11	HT7	0	0	0.4857
HT 1	2	11,11	HT8	0	0	0.5238
HT2	1	5,55	HT3	1	11,11	1.0000
HT2	1	5,55	HT4	2	2,24	0.2298
HT2	1	5,55	HT5	1	11,11	1.0000
HT2	1	5,55	HT6	0	0	0.4706
HT2	1	5,55	HT7	0	0	0.3077
HT2	1	5,55	HT8	0	0	0.4444
HT3	1	11,11	HT4	2	2,24	0.2533
HT3	1	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT3	1	11,11	HT6	0	0	1.0000
HT3	1	11,11	HT7	0	0	0.3333
HT3	1	11,11	HT8	0	0	0.4737
HT4	2	2,24	HT5	1	11,11	0.0003
HT4	2	2,24	HT6	0	0	1.0000
HT4	2	2,24	HT7	0	0	1.0000
HT4	2	2,24	HT8	0	0	1.0000
HT5	1	11,11	HT6	0	0	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	0	0	1.0000
HT5	1	11,11	HT8	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	0	0	HT8	0	0	1.0000

Tabla 36. Comparación de cardiopatía isquémica en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 37 muestra la comparación de hipertensión arterial en los subgrupos GA prequirúrgico.

HTA						
Grupos	N	%	Grupos	N	%	p
HT 1	10	55,55	HT2	10	55,55	1.0000
HT 1	10	55,55	HT3	0	0	0.0088
HT 1	10	55,55	HT4	10	11,23	0.0001
HT 1	10	55,55	HT5	4	44,44	0.6946
HT 1	10	55,55	HT6	1	11,11	0.0417
HT 1	10	55,55	HT7	2	11,11	0.0116
HT 1	10	55,55	HT8	1	10	0.0407
HT2	10	55,55	HT3	0	0	0.0088
HT2	10	55,55	HT4	10	11,23	0.0001
HT2	10	55,55	HT5	4	44,44	0.6946
HT2	10	55,55	HT6	1	11,11	0.0417
HT2	10	55,55	HT7	2	11,11	0.0116
HT2	10	55,55	HT8	1	10	0.0407
HT3	0	0	HT4	10	11,23	0.0088
HT3	0	0	HT5	4	44,44	0.0824
HT3	0	0	HT6	1	11,11	1.0000
HT3	0	0	HT7	2	11,11	0.5385
HT3	0	0	HT8	1	10	1.0000
HT4	10	11,23	HT5	4	44,44	0.0223
HT4	10	11,23	HT6	1	11,11	1.0000
HT4	10	11,23	HT7	2	11,11	1.0000
HT4	10	11,23	HT8	1	10	1.0000
HT5	4	44,44	HT6	1	11,11	0.2941
HT5	4	44,44	HT7	2	11,11	0.1358
HT5	4	44,44	HT8	1	10	0.1409
HT6	1	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT6	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT7	2	11,11	HT8	1	10	1.0000

Tabla 37. Comparación de hipertensión arterial en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 38 muestra la comparación de diabetes mellitus en los subgrupos GA prequirúrgico.

Diabetes Mellitus						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	0	0	HT2	10	55,55	0.0003
HT 1	0	0	HT3	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT4	10	11,23	0.2068
HT 1	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT2	10	55,55	HT3	0	0	0.0088
HT2	10	55,55	HT4	10	11,23	0.0001
HT2	10	55,55	HT5	0	0	0.0088
HT2	10	55,55	HT6	0	0	0.0088
HT2	10	55,55	HT7	0	0	0.0003
HT2	10	55,55	HT8	0	0	0.0039
HT3	0	0	HT4	10	11,23	0.5915
HT3	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT4	10	11,23	HT5	0	0	0.5915
HT4	10	11,23	HT6	0	0	0.5915
HT4	10	11,23	HT7	0	0	0.2068
HT4	10	11,23	HT8	0	0	0.5920
HT5	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	0	0	HT8	0	0	1.0000

Tabla 38. Comparación de diabetes mellitus en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 39 muestra la comparación de dislipemia en los subgrupos GA prequirúrgico.

Dislipemia						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	0	0	HT2	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT3	4	44,44	0.0072
HT 1	0	0	HT4	8	8,98	0.3467
HT 1	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT3	4	44,44	0.0072
HT2	0	0	HT4	8	8,98	0.3467
HT2	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT3	4	44,44	HT4	8	8,98	0.0121
HT3	4	44,44	HT5	0	0	0.0824
HT3	4	44,44	HT6	0	0	0.0824
HT3	4	44,44	HT7	0	0	0.0072
HT3	4	44,44	HT8	0	0	0.0325
HT4	8	8,98	HT5	0	0	1.0000
HT4	8	8,98	HT6	0	0	1.0000
HT4	8	8,98	HT7	0	0	1.0000
HT4	8	8,98	HT8	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	0	0	HT8	0	0	1.0000

Tabla 39. Comparación de dislipemia en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 40 muestra la comparación de hepatopatía en los subgrupos GA prequirúrgico.

Hepatopatía						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	1	5,55	HT2	4	22,22	0.3377
HT 1	1	5,55	HT3	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT4	8	8,98	1.0000
HT 1	1	5,55	HT5	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT6	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT7	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT8	1	10	1.0000
HT2	4	22,22	HT3	0	0	0.2677
HT2	4	22,22	HT4	8	8,98	0.1159
HT2	4	22,22	HT5	0	0	0.2677
HT2	4	22,22	HT6	0	0	0.1039
HT2	4	22,22	HT7	0	0	0.2652
HT2	4	22,22	HT8	1	10	0.6264
HT3	0	0	HT4	8	8,98	1.0000
HT3	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT8	1	10	1.0000
HT4	8	8,98	HT5	0	0	1.0000
HT4	8	8,98	HT6	0	0	1.0000
HT4	8	8,98	HT7	0	0	0.3467
HT4	8	8,98	HT8	1	10	1.0000
HT5	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT8	1	10	1.0000
HT6	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT8	1	10	1.0000
HT7	0	0	HT8	1	10	1.0000

Tabla 40. Comparación de hepatopatía en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 41 muestra la comparación de hiperuricemia en los subgrupos GA prequirúrgico.

Hiperuricemia						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	2	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT3	4	44,44	0.1358
HT 1	2	11,11	HT4	2	2,24	0.1308
HT 1	2	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT6	2	22,22	0.5815
HT 1	2	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT8	3	30	0.3150
HT2	2	11,11	HT3	4	44,44	0.1358
HT2	2	11,11	HT4	2	2,24	0.1308
HT2	2	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT2	2	11,11	HT6	2	22,22	0.5815
HT2	2	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT2	2	11,11	HT8	3	30	0.3150
HT3	4	44,44	HT4	2	2,24	0.0002
HT3	4	44,44	HT5	1	11,11	0.2941
HT3	4	44,44	HT6	2	22,22	0.6199
HT3	4	44,44	HT7	2	11,11	0.1358
HT3	4	44,44	HT8	3	30	0.6499
HT4	2	2,24	HT5	1	11,11	0.2533
HT4	2	2,24	HT6	2	22,22	0.0411
HT4	2	2,24	HT7	2	11,11	0.1308
HT4	2	2,24	HT8	3	30	0.0068
HT5	1	11,11	HT6	2	22,22	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT5	1	11,11	HT8	3	30	0.5820
HT6	2	22,22	HT7	2	11,11	0.5815
HT6	2	22,22	HT8	3	30	1.0000
HT7	2	11,11	HT8	3	30	0.3150

Tabla 41. Comparación de hiperuricemia en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 42 muestra la comparación de incontinencia urinaria en los subgrupos GA prequirúrgico.

Incontinencia urinaria						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	1	5,55	HT2	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT3	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT4	0	0	0.1682
HT 1	1	5,55	HT5	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT6	1	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT7	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT8	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT3	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT4	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT6	1	11,11	1.0000
HT2	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT4	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT6	1	11,11	1.0000
HT3	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT4	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT4	0	0	HT6	1	11,11	1.0000
HT4	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT4	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT6	1	11,11	HT7	0	0	1.0000
HT6	1	11,11	HT8	0	0	1.0000
HT7	0	0	HT8	0	0	1.0000

Tabla 42. Comparación de incontinencia urinaria en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 43 muestra la comparación de síntomas del tracto urinario en los subgrupos GA prequirúrgico.

Síntomas del tracto urinario						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	1	5,55	1.0000
HT 1	2	11,11	HT3	4	44,44	0.1358
HT 1	2	11,11	HT4	50	56,17	0.0005
HT 1	2	11,11	HT5	0	0	0.5385
HT 1	2	11,11	HT6	8	88,88	0.0002
HT 1	2	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT8	2	44,44	0.6015
HT2	1	5,55	HT3	4	44,44	0.0297
HT2	1	5,55	HT4	50	56,17	0.0001
HT2	1	5,55	HT5	0	0	1.0000
HT2	1	5,55	HT6	8	88,88	0.0001
HT2	1	5,55	HT7	2	11,11	1.0000
HT2	1	5,55	HT8	2	44,44	0.2839
HT3	4	44,44	HT4	50	56,17	0.7272
HT3	4	44,44	HT5	0	0	0.0824
HT3	4	44,44	HT6	8	88,88	0.1312
HT3	4	44,44	HT7	2	11,11	0.1358
HT3	4	44,44	HT8	2	44,44	0.3498
HT4	50	56,17	HT5	0	0	0.0011
HT4	50	56,17	HT6	8	88,88	0.0781
HT4	50	56,17	HT7	2	11,11	0.0005
HT4	50	56,17	HT8	2	44,44	0.0438
HT5	0	0	HT6	8	88,88	0.0004
HT5	0	0	HT7	2	11,11	0.5385
HT5	0	0	HT8	2	44,44	0.4737
HT6	8	88,88	HT7	2	11,11	0.0002
HT6	8	88,88	HT8	2	44,44	0.0055
HT7	2	11,11	HT8	2	44,44	0.6015

Tabla 43. Comparación de síntomas del tracto urinario en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 44 muestra la comparación de disfunción eréctil en los subgrupos GA prequirúrgico.

Disfunción eréctil						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	8	44,44	HT2	2	11,11	0.0599
HT 1	8	44,44	HT3	4	44,44	1.0000
HT 1	8	44,44	HT4	50	57,17	0.4402
HT 1	8	44,44	HT5	1	11,11	0.1925
HT 1	8	44,44	HT6	0	0	0.0258
HT 1	8	44,44	HT7	0	0	0.0029
HT 1	8	44,44	HT8	0	0	0.0251
HT2	2	11,11	HT3	4	44,44	0.1358
HT2	2	11,11	HT4	50	57,17	0.0005
HT2	2	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT2	2	11,11	HT6	0	0	1.0000
HT2	2	11,11	HT7	0	0	1.0000
HT2	2	11,11	HT8	0	0	1.0000
HT3	4	44,44	HT4	50	57,17	0.7272
HT3	4	44,44	HT5	1	11,11	0.2941
HT3	4	44,44	HT6	0	0	0.0824
HT3	4	44,44	HT7	0	0	0.0072
HT3	4	44,44	HT8	0	0	0.0325
HT4	50	57,17	HT5	1	11,11	0.0130
HT4	50	57,17	HT6	0	0	0.0011
HT4	50	57,17	HT7	0	0	0.0001
HT4	50	57,17	HT8	0	0	0.0005
HT5	1	11,11	HT6	0	0	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	0	0	0.3333
HT5	1	11,11	HT8	0	0	0.4737
HT6	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	0	0	HT8	0	0	1.0000

Tabla 44. Comparación de disfunción eréctil en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 45 muestra la comparación de hiperplasia benigna de próstata en los subgrupos GA prequirúrgico.

Hiperplasia benigna de próstata						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	7	38,88	HT2	6	33,33	1.0000
HT 1	7	38,88	HT3	3	33,33	1.0000
HT 1	7	38,88	HT4	2	2,24	0.0001
HT 1	7	38,88	HT5	3	33,33	1.0000
HT 1	7	38,88	HT6	2	22,22	0.6673
HT 1	7	38,88	HT7	2	11,11	0.1212
HT 1	7	38,88	HT8	2	20	0.4170
HT2	6	33,33	HT3	3	33,33	1.0000
HT2	6	33,33	HT4	2	2,24	0.0002
HT2	6	33,33	HT5	3	33,33	1.0000
HT2	6	33,33	HT6	2	22,22	0.6758
HT2	6	33,33	HT7	2	11,11	0.2285
HT2	6	33,33	HT8	2	20	0.6692
HT3	3	33,33	HT4	2	2,24	0.0050
HT3	3	33,33	HT5	3	33,33	1.0000
HT3	3	33,33	HT6	2	22,22	1.0000
HT3	3	33,33	HT7	2	11,11	0.2950
HT3	3	33,33	HT8	2	20	0.6285
HT4	2	2,24	HT5	3	33,33	0.0050
HT4	2	2,24	HT6	2	22,22	0.0411
HT4	2	2,24	HT7	2	11,11	0.1308
HT4	2	2,24	HT8	2	20	0.0497
HT5	3	33,33	HT6	2	22,22	1.0000
HT5	3	33,33	HT7	2	11,11	0.2950
HT5	3	33,33	HT8	2	20	0.6285
HT6	2	22,22	HT7	2	11,11	0.5815
HT6	2	22,22	HT8	2	20	1.0000
HT7	2	11,11	HT8	2	20	1.0000

Tabla 45. Comparación de hiperplasia benigna de próstata en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 46 muestra la comparación del tratamiento antiagregante en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tratamiento Antiagregante						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	0	0	HT2	8	44,44	0.0029
HT 1	0	0	HT3	2	22,22	0.1026
HT 1	0	0	HT4	5	5,61	0.5866
HT 1	0	0	HT5	3	33,33	0.0287
HT 1	0	0	HT6	0	11,11	1.0000
HT 1	0	0	HT7	0	5,55	1.0000
HT 1	0	0	HT8	0	11,11	1.0000
HT2	8	44,44	HT3	2	22,22	0.4059
HT2	8	44,44	HT4	5	5,61	0.0001
HT2	8	44,44	HT5	3	33,33	0.6924
HT2	8	44,44	HT6	0	11,11	0.0258
HT2	8	44,44	HT7	0	5,55	0.0029
HT2	8	44,44	HT8	0	11,11	0.0251
HT3	2	22,22	HT4	5	5,61	0.1239
HT3	2	22,22	HT5	3	33,33	1.0000
HT3	2	22,22	HT6	0	11,11	0.4706
HT3	2	22,22	HT7	0	5,55	0.1026
HT3	2	22,22	HT8	0	11,11	0.4706
HT4	5	5,61	HT5	3	33,33	0.0242
HT4	5	5,61	HT6	0	11,11	1.0000
HT4	5	5,61	HT7	0	5,55	0.5866
HT4	5	5,61	HT8	0	11,11	1.0000
HT5	3	33,33	HT6	0	11,11	0.2059
HT5	3	33,33	HT7	0	5,55	0.0287
HT5	3	33,33	HT8	0	11,11	0.0867
HT6	0	11,11	HT7	0	5,55	1.0000
HT6	0	11,11	HT8	0	11,11	1.0000
HT7	0	5,55	HT8	0	11,11	1.0000

Tabla 46. Comparación del tratamiento antiagregante en los subgrupos GA prequirúrgico. La tabla 47 muestra la comparación del alcoholismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

Alcoholismo						
Grupos	n	%	Grupos	n	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	3	16,66	1.0000
HT 1	2	11,11	HT3	2	22,22	0.5815
HT 1	2	11,11	HT4	1	1,12	0.0727
HT 1	2	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT6	0	0	0.5385
HT 1	2	11,11	HT7	1	5,55	1.0000
HT 1	2	11,11	HT8	0	0	1.0000
HT2	3	16,66	HT3	2	22,22	1.0000
HT2	3	16,66	HT4	1	1,12	0.0147
HT2	3	16,66	HT5	1	11,11	1.0000
HT2	3	16,66	HT6	0	0	0.5292
HT2	3	16,66	HT7	1	5,55	0.6026
HT2	3	16,66	HT8	0	0	0.5330
HT3	2	22,22	HT4	1	1,12	0.0216
HT3	2	22,22	HT5	1	11,11	1.0000
HT3	2	22,22	HT6	0	0	0.4706
HT3	2	22,22	HT7	1	5,55	0.2503
HT3	2	22,22	HT8	0	0	0.2105
HT4	1	1,12	HT5	1	11,11	0.1761
HT4	1	1,12	HT6	0	0	1.0000
HT4	1	1,12	HT7	1	5,55	0.3095
HT4	1	1,12	HT8	0	0	1.0000
HT5	1	11,11	HT6	0	0	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	1	5,55	1.0000
HT5	1	11,11	HT8	0	0	0.4737
HT6	0	0	HT7	1	5,55	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	1	5,55	HT8	0	0	1.0000

Tabla 47. Comparación del alcoholismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 48 muestra la comparación del tabaquismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabaquismo						
Grupos	n	%	Grupos	n	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	3	16,66	1.0000
HT 1	2	11,11	HT3	2	22,22	0.5815
HT 1	2	11,11	HT4	1	1,12	0.0727
HT 1	2	11,11	HT5	1	11,11	0.0727
HT 1	2	11,11	HT6	1	11,11	0.0727
HT 1	2	11,11	HT7	4	5,55	0.6581
HT 1	2	11,11	HT8	2	20	0.6015
HT2	3	16,66	HT3	2	22,22	1.0000
HT2	3	16,66	HT4	1	1,12	0.0147
HT2	3	16,66	HT5	1	11,11	1.0000
HT2	3	16,66	HT6	1	11,11	0.0147
HT2	3	16,66	HT7	4	5,55	1.0000
HT2	3	16,66	HT8	2	20	1.0000
HT3	2	22,22	HT4	1	1,12	0.0216
HT3	2	22,22	HT5	1	11,11	1.0000
HT3	2	22,22	HT6	1	11,11	1.0000
HT3	2	22,22	HT7	4	5,55	0.6581
HT3	2	22,22	HT8	2	20	0.6015
HT4	1	1,12	HT5	1	11,11	0.1761
HT4	1	1,12	HT6	1	11,11	0.1761
HT4	1	1,12	HT7	4	5,55	0.0026
HT4	1	1,12	HT8	2	20	0.0263
HT5	1	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	4	5,55	1.0000
HT5	1	11,11	HT8	2	20	0.0263
HT6	1	11,11	HT7	4	5,55	1.0000
HT6	1	11,11	HT8	2	20	1.0000
HT7	4	5,55	HT8	2	20	1.0000

Tabla 48. Comparación del tabaquismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 49 muestra la comparación del extabaquismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

Exfumador						
Grupos	N	%	Grupos	n	%	p
HT 1	1	5,55	HT2	2	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT3	1	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT4	0	0	0.1682
HT 1	1	5,55	HT5	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT6	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT7	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT8	0	0	1.0000
HT2	2	11,11	HT3	1	11,11	1.0000
HT2	2	11,11	HT4	0	0	0.0270
HT2	2	11,11	HT5	0	0	0.5385
HT2	2	11,11	HT6	0	0	0.5385
HT2	2	11,11	HT7	0	0	0.4857
HT2	2	11,11	HT8	0	0	0.5238
HT3	1	11,11	HT4	0	0	0.0918
HT3	1	11,11	HT5	0	0	1.0000
HT3	1	11,11	HT6	0	0	1.0000
HT3	1	11,11	HT7	0	0	0.3600
HT3	1	11,11	HT8	0	0	1.0000
HT4	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT4	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT4	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT4	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT7	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	0	0	HT8	0	0	1.0000

Tabla 49. Comparación del extabaquismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 50 muestra la comparación de cirugía abdominal en los subgrupos GA prequirúrgico.

Cirugía abdominal						
Grupos	n	%	Grupos	n	%	p
HT 1	1	5,55	HT2	1	5,55	1.0000
HT 1	1	5,55	HT3	1	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT4	1	1,12	0.3095
HT 1	1	5,55	HT5	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT6	0	0	1.0000
HT 1	1	5,55	HT7	1	5,55	1.0000
HT 1	1	5,55	HT8	0	0	1.0000
HT2	1	5,55	HT3	1	11,11	1.0000
HT2	1	5,55	HT4	1	1,12	0.3095
HT2	1	5,55	HT5	0	0	1.0000
HT2	1	5,55	HT6	0	0	1.0000
HT2	1	5,55	HT7	1	5,55	1.0000
HT2	1	5,55	HT8	0	0	1.0000
HT3	1	11,11	HT4	1	1,12	0.1761
HT3	1	11,11	HT5	0	0	1.0000
HT3	1	11,11	HT6	0	0	1.0000
HT3	1	11,11	HT7	1	5,55	1.0000
HT3	1	11,11	HT8	0	0	1.0000
HT4	1	1,12	HT5	0	0	1.0000
HT4	1	1,12	HT6	0	0	1.0000
HT4	1	1,12	HT7	1	5,55	0.3095
HT4	1	1,12	HT8	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT7	1	5,55	0.3095
HT5	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT7	1	5,55	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	1	5,55	HT8	0	0	1.0000

Tabla 50. Comparación de cirugía abdominal en los subgrupos GA prequirúrgico.

La tabla 51 muestra la comparación de cirugía pélvica en los subgrupos GA prequirúrgico.

Cirugía pélvica						
Grupos	N	%	Grupos	n	%	p
HT 1	0	0	HT2	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT3	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT4	1	1,12	1.0000
HT 1	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT 1	0	0	HT7	1	5,55	1.0000
HT 1	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT3	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT4	1	1,12	1.0000
HT2	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT2	0	0	HT7	1	5,55	1.0000
HT2	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT4	1	1,12	1.0000
HT3	0	0	HT5	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT3	0	0	HT7	1	5,55	1.0000
HT3	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT4	1	1,12	HT5	0	0	1.0000
HT4	1	1,12	HT6	0	0	1.0000
HT4	1	1,12	HT7	1	5,55	1.0000
HT4	1	1,12	HT8	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT6	0	0	1.0000
HT5	0	0	HT7	1	5,55	1.0000
HT5	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT6	0	0	HT7	1	5,55	1.0000
HT6	0	0	HT8	0	0	1.0000
HT7	1	5,55	HT8	0	0	1.0000

Tabla 51. Comparación de cirugía pélvica en los subgrupos GA prequirúrgico.

La siguiente figura muestra la distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A prequirúrgico en los diferentes tratamientos de hormonoterapia.

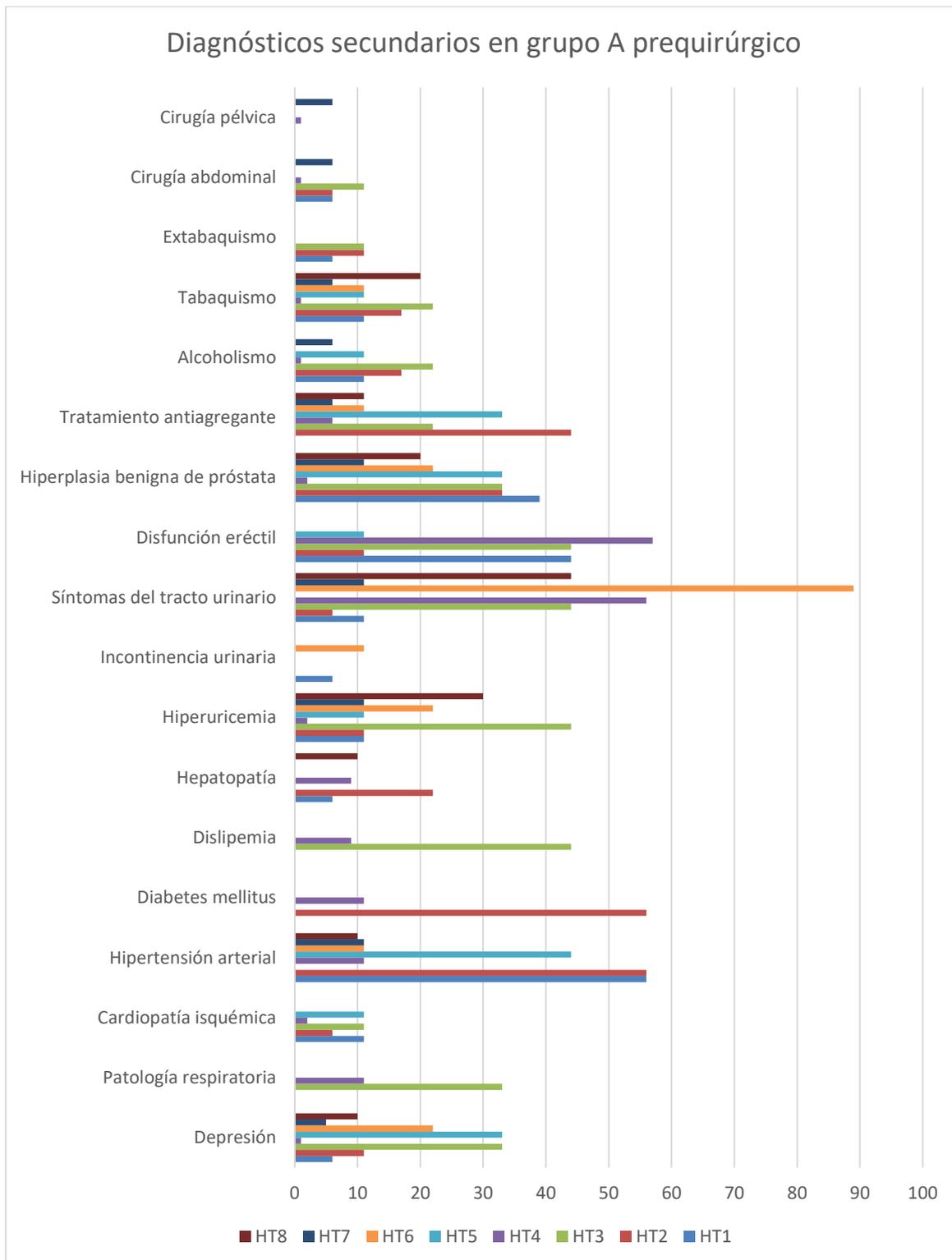


Figura 50. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A prequirúrgico en los diferentes tratamientos de hormonoterapia.

8.03. Diagnósticos Secundarios en grupo GA postquirúrgico.

La tabla 52 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A postquirúrgico.

	An tia gr eg an te: ad iro , sin tro n, he pa rin a no =1 , si=2	I M A N o , S í	D M N o , S í	D e p r e s i o n =1, si=2	D is l i p e n m i a N o , S í	D E P A T I N O , S í	H E P A T I T I N O , S í	H i p e r u r i c e m i a n o , si=2	H T A N o , S í	I N C O N T I N E N C I A U R I N A R I A N O =1, S í=2	R E S P I R A T O R I O N O =1, S í=2	S T U I N o , S í	T a b a q u i s m o 1 S í , 3 N o c o n s t a	A l c o h o l i s m o 1 N o , 2 S í , 3 N o c o n s t a	C i r u g í a a b d o m i n o p e l v i c a n o =1 , s i =2	C i r u g í a a b d o m i n o p e l v i c a n o =1 , s i =2	T o t a l	
HT 1: Ab irat ero na + Le upr ore lin a	1	2	5	3	1 8	2	8	8	7	3	1	2	3	9	2	10	1	9 0
HT 2: Bi cal uta	10	9	9	2	1 0	9	10	7	7	4	2	5	8	2	1	9	2	1 0 9

mi da																		
HT 3: Go ser eli na + Bi cal uta mi da	2	2	4	2	4	3	2	2	9	1	2	3	2	3	1	4	1	48
HT 4: Le upr ore lin a	20	1	20	30	50	30	10	10	29	40	12	1	30	10	20	10	20	362
HT 5: Le upr ore lin a + Bi cal uta mi da	3	1	4	4	8	1	2	1	3	4	2	3	4	2	2	2	1	48
HT 6: Le upr ore lin	2	1	3	9	2	1	3	1	4	2	1	3	3	2	1	1	1	44

a + En zal uta mi da																				
HT 7: Tri pto reli na	3	2	2	9	8	2	9	1	6	3	1	4	12	9	6	12	9	1	0	2
HT 8: Tri pto reli na + Bi cal uta mi da	1	1	2	1 0	8	1	2	1	4	5	1	1	2	2	10	1	1			5 6

Tabla 52. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A postquirúrgico.

La tabla 53 muestra la comparación de la depresión en los subgrupos GA postquirúrgico.

Depresión						
Grupos	N	%	Grupos	n	%	p
HT 1	3	16,66	HT2	2	11,11	1.0000
HT 1	3	16,66	HT3	2	22,22	1.0000
HT 1	3	16,66	HT4	30	33,7	0.0549
HT 1	3	16,66	HT5	4	44,44	0.1751
HT 1	3	16,66	HT6	9	100	0.0001
HT 1	3	16,66	HT7	9	50	0.0750
HT 1	3	16,66	HT8	10	100	0.0001
HT2	2	11,11	HT3	2	22,22	0.5815
HT2	2	11,11	HT4	30	33,7	0.0130
HT2	2	11,11	HT5	4	44,44	0.1358
HT2	2	11,11	HT6	9	100	0.0001
HT2	2	11,11	HT7	9	50	0.0275
HT2	2	11,11	HT8	10	100	0.0001
HT3	2	22,22	HT4	30	33,7	0.2947
HT3	2	22,22	HT5	4	44,44	0.6199
HT3	2	22,22	HT6	9	100	0.0001
HT3	2	22,22	HT7	9	50	0.2311
HT3	2	22,22	HT8	10	100	0.0001
HT4	30	33,7	HT5	4	44,44	1.0000
HT4	30	33,7	HT6	9	100	0.0023
HT4	30	33,7	HT7	9	50	0.7908
HT4	30	33,7	HT8	10	100	0.0010
HT5	4	44,44	HT6	9	100	0.0294
HT5	4	44,44	HT7	9	50	1.0000
HT5	4	44,44	HT8	10	100	0.0108
HT6	9	100	HT7	9	50	0.0116
HT6	9	100	HT8	10	100	1.0000
HT7	9	50	HT8	10	100	0.0098

Tabla 53. Comparación de la depresión en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 54 muestra la comparación de patología respiratoria en los subgrupos GA postquirúrgico.

Patología respiratoria						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	1	5,55	HT2	2	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT3	2	22,22	0.2503
HT 1	1	5,55	HT4	12	13,48	0.6915
HT 1	1	5,55	HT5	2	22,22	0.2503
HT 1	1	5,55	HT6	1	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT7	1	5,55	1.0000
HT 1	1	5,55	HT8	1	10	1.0000
HT2	2	11,11	HT3	2	22,22	0.5815
HT2	2	11,11	HT4	12	13,48	1.0000
HT2	2	11,11	HT5	2	22,22	0.5815
HT2	2	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT2	2	11,11	HT7	1	5,55	1.0000
HT2	2	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT3	2	22,22	HT4	12	13,48	0.6122
HT3	2	22,22	HT5	2	22,22	1.0000
HT3	2	22,22	HT6	1	11,11	1.0000
HT3	2	22,22	HT7	1	5,55	0.2503
HT3	2	22,22	HT8	1	10	0.5820
HT4	12	13,48	HT5	2	22,22	0.6122
HT4	12	13,48	HT6	1	11,11	0.7122
HT4	12	13,48	HT7	1	5,55	0.6915
HT4	12	13,48	HT8	1	10	1.0000
HT5	2	22,22	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	2	22,22	HT7	1	5,55	0.2503
HT5	2	22,22	HT8	1	10	0.5820
HT6	1	11,11	HT7	1	5,55	1.0000
HT6	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT7	1	5,55	HT8	1	10	1.0000

Tabla 54. Comparación de patología respiratoria en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 55 muestra la comparación de cardiopatía isquémica en los subgrupos GA postquirúrgico.

Cardiopatía isquémica						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	9	50	0.0275
HT 1	2	11,11	HT3	2	22,22	0.5815
HT 1	2	11,11	HT4	1	1,12	0.0727
HT 1	2	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT2	9	50	HT3	2	22,22	0.6896
HT2	9	50	HT4	1	1,12	0.0001
HT2	9	50	HT5	1	11,11	0.3921
HT2	9	50	HT6	1	11,11	0.3921
HT2	9	50	HT7	2	11,11	0.0621
HT2	9	50	HT8	1	10	0.0436
HT3	2	22,22	HT4	1	1,12	0.0216
HT3	2	22,22	HT5	1	11,11	1.0000
HT3	2	22,22	HT6	1	11,11	1.0000
HT3	2	22,22	HT7	2	11,11	0.5815
HT3	2	22,22	HT8	1	10	0.5820
HT4	1	1,12	HT5	1	11,11	0.1761
HT4	1	1,12	HT6	1	11,11	0.1761
HT4	1	1,12	HT7	2	11,11	0.0727
HT4	1	1,12	HT8	1	10	0.1927
HT5	1	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT5	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT6	1	11,11	HT7	2	11,11	0.0727
HT6	1	11,11	HT8	1	10	0.1927
HT7	2	11,11	HT8	1	10	1.0000

Tabla 55. Comparación de cardiopatía isquémica en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 56 muestra la comparación de hipertensión arterial en los subgrupos GA postquirúrgico.

HTA						
Grupos	n	%	Grupos	n	%	p
HT 1	7	38,88	HT2	7	38,88	1.0000
HT 1	7	38,88	HT3	9	100	0.0030
HT 1	7	38,88	HT4	29	32,58	0.4180
HT 1	7	38,88	HT5	3	33,33	1.0000
HT 1	7	38,88	HT6	4	44,44	1.0000
HT 1	7	38,88	HT7	6	33,33	1.0000
HT 1	7	38,88	HT8	4	40	1.0000
HT2	7	38,88	HT3	9	100	0.0030
HT2	7	38,88	HT4	29	32,58	0.5964
HT2	7	38,88	HT5	3	33,33	1.0000
HT2	7	38,88	HT6	4	44,44	1.0000
HT2	7	38,88	HT7	6	33,33	1.0000
HT2	7	38,88	HT8	4	40	1.0000
HT3	9	100	HT4	29	32,58	0.0001
HT3	9	100	HT5	3	33,33	0.0090
HT3	9	100	HT6	4	44,44	0.0294
HT3	9	100	HT7	6	33,33	0.0011
HT3	9	100	HT8	4	40	0.0108
HT4	29	32,58	HT5	3	33,33	0.0090
HT4	29	32,58	HT6	4	44,44	0.0294
HT4	29	32,58	HT7	6	33,33	0.0653
HT4	29	32,58	HT8	4	40	0.7273
HT5	3	33,33	HT6	4	44,44	1.0000
HT5	3	33,33	HT7	6	33,33	1.0000
HT5	3	33,33	HT8	4	40	1.0000
HT6	4	44,44	HT7	6	33,33	0.6831
HT6	4	44,44	HT8	4	40	1.0000
HT7	6	33,33	HT8	4	40	0.3698

Tabla 56. Comparación de hipertensión arterial en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 57 muestra la comparación de diabetes mellitus en los subgrupos GA postquirúrgico.

Diabetes Mellitus						
Grupos	n	%	Grupos	n	%	p
HT 1	5	27,77	HT2	9	50	0.3053
HT 1	5	27,77	HT3	4	44,44	0.4228
HT 1	5	27,77	HT4	20	22,47	0.7603
HT 1	5	27,77	HT5	4	44,44	0.4228
HT 1	5	27,77	HT6	3	33,33	1.0000
HT 1	5	27,77	HT7	2	11,11	0.4018
HT 1	5	27,77	HT8	2	20	1.0000
HT2	9	50	HT3	4	44,44	1.0000
HT2	9	50	HT4	20	22,47	0.0382
HT2	9	50	HT5	4	44,44	1.0000
HT2	9	50	HT6	3	33,33	0.6828
HT2	9	50	HT7	2	11,11	0.0275
HT2	9	50	HT8	2	20	0.2264
HT3	4	44,44	HT4	20	22,47	0.2163
HT3	4	44,44	HT5	4	44,44	1.0000
HT3	4	44,44	HT6	3	33,33	1.0000
HT3	4	44,44	HT7	2	11,11	0.1358
HT3	4	44,44	HT8	2	20	0.3498
HT4	20	22,47	HT5	4	44,44	0.2163
HT4	20	22,47	HT6	3	33,33	0.4343
HT4	20	22,47	HT7	2	11,11	0.3542
HT4	20	22,47	HT8	2	20	1.0000
HT5	4	44,44	HT6	3	33,33	1.0000
HT5	4	44,44	HT7	2	11,11	0.1358
HT5	4	44,44	HT8	2	20	0.3498
HT6	3	33,33	HT7	2	11,11	0.2950
HT6	3	33,33	HT8	2	20	0.6285
HT7	2	11,11	HT8	2	20	0.6015

Tabla 57. Comparación de diabetes mellitus en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 58 muestra la comparación de dislipemia en los subgrupos GA postquirúrgico.

Dislipemia						
Grupos	n	%	Grupos	n	%	p
HT 1	18	100	HT2	10	55,55	0.0029
HT 1	18	100	HT3	4	44,44	0.0016
HT 1	18	100	HT4	50	56,17	0.0002
HT 1	18	100	HT5	8	88,88	0.3333
HT 1	18	100	HT6	2	22,22	0.0001
HT 1	18	100	HT7	8	44,44	0.0003
HT 1	18	100	HT8	8	88,88	0.1190
HT2	10	55,55	HT3	4	44,44	0.6946
HT2	10	55,55	HT4	50	56,17	1.0000
HT2	10	55,55	HT5	8	88,88	0.1925
HT2	10	55,55	HT6	2	22,22	0.2172
HT2	10	55,55	HT7	8	44,44	0.7395
HT2	10	55,55	HT8	8	88,88	0.2474
HT3	4	44,44	HT4	50	56,17	0.7272
HT3	4	44,44	HT5	8	88,88	0.1312
HT3	4	44,44	HT6	2	22,22	0.6199
HT3	4	44,44	HT7	8	44,44	1.0000
HT3	4	44,44	HT8	8	88,88	0.1698
HT4	50	56,17	HT5	8	88,88	0.1883
HT4	50	56,17	HT6	2	22,22	0.0788
HT4	50	56,17	HT7	8	44,44	0.4402
HT4	50	56,17	HT8	8	88,88	0.1883
HT5	8	88,88	HT6	2	22,22	0.0152
HT5	8	88,88	HT7	8	44,44	0.0417
HT5	8	88,88	HT8	8	88,88	1.0000
HT6	2	22,22	HT7	8	44,44	0.4059
HT6	2	22,22	HT8	8	88,88	0.0230
HT7	8	44,44	HT8	8	88,88	0.1144

Tabla 58. Comparación de dislipemia en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 59 muestra la comparación de hepatopatía en los subgrupos GA postquirúrgico.

Hepatopatía						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	8	44,44	HT2	10	55,55	0.7459
HT 1	8	44,44	HT3	2	22,22	0.4059
HT 1	8	44,44	HT4	10	11,23	0.0022
HT 1	8	44,44	HT5	2	22,22	0.4059
HT 1	8	44,44	HT6	3	33,33	0.6924
HT 1	8	44,44	HT7	9	50	1.0000
HT 1	8	44,44	HT8	2	20	0.1144
HT2	10	55,55	HT3	2	22,22	0.2172
HT2	10	55,55	HT4	10	11,23	0.0001
HT2	10	55,55	HT5	2	22,22	0.2172
HT2	10	55,55	HT6	3	33,33	0.4197
HT2	10	55,55	HT7	9	50	1.0000
HT2	10	55,55	HT8	2	20	0.1144
HT3	2	22,22	HT4	10	11,23	0.3032
HT3	2	22,22	HT5	2	22,22	1.0000
HT3	2	22,22	HT6	3	33,33	1.0000
HT3	2	22,22	HT7	9	50	0.2311
HT3	2	22,22	HT8	2	20	1.0000
HT4	10	11,23	HT5	2	22,22	0.3032
HT4	10	11,23	HT6	3	33,33	0.0962
HT4	10	11,23	HT7	9	50	0.0005
HT4	10	11,23	HT8	2	20	0.3481
HT5	2	22,22	HT6	3	33,33	1.0000
HT5	2	22,22	HT7	9	50	0.2311
HT5	2	22,22	HT8	2	20	1.0000
HT6	3	33,33	HT7	9	50	0.6828
HT6	3	33,33	HT8	2	20	0.6285
HT7	9	50	HT8	2	20	0.2264

Tabla 59. Comparación de hepatopatía en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 60 muestra la comparación de hiperuricemia en los subgrupos GA postquirúrgico.

Hiperuricemia						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	8	44,44	HT2	7	38,88	1.0000
HT 1	8	44,44	HT3	2	22,22	0.4059
HT 1	8	44,44	HT4	10	11,23	0.0022
HT 1	8	44,44	HT5	1	11,11	0.1925
HT 1	8	44,44	HT6	1	11,11	0.1925
HT 1	8	44,44	HT7	1	5,55	0.0178
HT 1	8	44,44	HT8	1	10	0.0980
HT2	7	38,88	HT3	2	22,22	0.6673
HT2	7	38,88	HT4	10	11,23	0.0001
HT2	7	38,88	HT5	1	11,11	0.2011
HT2	7	38,88	HT6	1	11,11	0.2011
HT2	7	38,88	HT7	1	5,55	0.0408
HT2	7	38,88	HT8	1	10	0.1937
HT3	2	22,22	HT4	10	11,23	0.3032
HT3	2	22,22	HT5	1	11,11	1.0000
HT3	2	22,22	HT6	1	11,11	1.0000
HT3	2	22,22	HT7	1	5,55	0.2503
HT3	2	22,22	HT8	1	10	0.5820
HT4	10	11,23	HT5	1	11,11	1.0000
HT4	10	11,23	HT6	1	11,11	1.0000
HT4	10	11,23	HT7	1	5,55	0.6861
HT4	10	11,23	HT8	1	10	1.0000
HT5	1	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	1	5,55	1.0000
HT5	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT6	1	11,11	HT7	1	5,55	1.0000
HT6	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT7	1	5,55	HT8	1	10	1.0000

Tabla 60. Comparación de hiperuricemia en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 61 muestra la comparación de incontinencia urinaria en los subgrupos GA postquirúrgico.

Incontinencia urinaria						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	6	33,33	HT2	4	22,22	0.7112
HT 1	6	33,33	HT3	1	11,11	0.3632
HT 1	6	33,33	HT4	40	44,94	0.4398
HT 1	6	33,33	HT5	9	100	0.0011
HT 1	6	33,33	HT6	2	22,22	0.6758
HT 1	6	33,33	HT7	9	50	0.4998
HT 1	6	33,33	HT8	10	100	0.0009
HT2	4	22,22	HT3	1	11,11	0.6361
HT2	4	22,22	HT4	40	44,94	0.1138
HT2	4	22,22	HT5	9	100	0.0002
HT2	4	22,22	HT6	2	22,22	1.0000
HT2	4	22,22	HT7	9	50	0.1642
HT2	4	22,22	HT8	10	100	0.0002
HT3	1	11,11	HT4	40	44,94	0.0753
HT3	1	11,11	HT5	9	100	0.0004
HT3	1	11,11	HT6	2	22,22	1.0000
HT3	1	11,11	HT7	9	50	0.0912
HT3	1	11,11	HT8	10	100	0.0001
HT4	40	44,94	HT5	9	100	0.0026
HT4	40	44,94	HT6	2	22,22	0.2929
HT4	40	44,94	HT7	9	50	0.7972
HT4	40	44,94	HT8	10	100	0.0012
HT5	9	100	HT6	2	22,22	0.0023
HT5	9	100	HT7	9	50	0.0116
HT5	9	100	HT8	10	100	1.0000
HT6	2	22,22	HT7	9	50	0.2311
HT6	2	22,22	HT8	10	100	0.0007
HT7	9	50	HT8	10	100	0.0098

Tabla 61. Comparación de incontinencia urinaria en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 62 muestra la comparación de síntomas del tracto urinario en los subgrupos GA postquirúrgico.

Síntomas del tracto urinario						
Grupos	n	%	Grupos	n	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	5	27,77	0.4018
HT 1	2	11,11	HT3	3	33,33	0.2950
HT 1	2	11,11	HT4	1	1,12	0.0727
HT 1	2	11,11	HT5	3	33,33	0.2950
HT 1	2	11,11	HT6	3	33,33	0.2950
HT 1	2	11,11	HT7	4	22,22	0.6581
HT 1	2	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT2	9	27,77	HT3	3	33,33	0.6828
HT2	5	27,77	HT4	1	1,12	0.0004
HT2	5	27,77	HT5	3	33,33	1.0000
HT2	5	27,77	HT6	3	33,33	1.0000
HT2	5	27,77	HT7	4	22,22	1.0000
HT2	5	27,77	HT8	1	10	0.3746
HT3	3	33,33	HT4	1	1,12	0.0021
HT3	3	33,33	HT5	3	33,33	1.0000
HT3	3	33,33	HT6	3	33,33	1.0000
HT3	3	33,33	HT7	4	22,22	0.6527
HT3	3	33,33	HT8	1	10	0.3034
HT4	1	1,12	HT5	3	33,33	0.0021
HT4	1	1,12	HT6	3	33,33	0.0021
HT4	1	1,12	HT7	4	22,22	0.0026
HT4	1	1,12	HT8	1	10	0.1927
HT5	3	33,33	HT6	3	33,33	1.0000
HT5	3	33,33	HT7	4	22,22	0.6527
HT5	3	33,33	HT8	1	10	0.3034
HT6	3	33,33	HT7	4	22,22	1.0000
HT6	3	33,33	HT8	1	10	0.3034
HT7	4	22,22	HT8	1	10	0.1409

Tabla 62. Comparación de síntomas del tracto urinario en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 63 muestra la comparación de disfunción eréctil en los subgrupos GA postquirúrgico.

Disfunción eréctil						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	9	50	0.0275
HT 1	2	11,11	HT3	3	33,33	0.2950
HT 1	2	11,11	HT4	30	33,7	0.0130
HT 1	2	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT2	9	50	HT3	3	33,33	0.6828
HT2	9	50	HT4	30	33,7	0.7908
HT2	9	50	HT5	1	11,11	0.0912
HT2	9	50	HT6	1	11,11	0.0912
HT2	9	50	HT7	2	11,11	0.0072
HT2	9	50	HT8	1	10	0.0484
HT3	3	33,33	HT4	30	33,7	0.7259
HT3	3	33,33	HT5	1	11,11	0.5765
HT3	3	33,33	HT6	1	11,11	0.5765
HT3	3	33,33	HT7	2	11,11	0.2950
HT3	3	33,33	HT8	1	10	0.3034
HT4	30	33,7	HT5	1	11,11	0.0787
HT4	30	33,7	HT6	1	11,11	0.0787
HT4	30	33,7	HT7	2	11,11	0.0130
HT4	30	33,7	HT8	1	10	0.0791
HT5	1	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT5	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT6	1	11,11	HT7	2	11,11	1.0000
HT6	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT7	2	11,11	HT8	1	10	1.0000

Tabla 63. Comparación de disfunción eréctil en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 64 muestra la comparación del tratamiento antiagregante en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tratamiento Antiagregante						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	1	5,55	HT2	10	55,55	0.0027
HT 1	1	5,55	HT3	2	22	0.2503
HT 1	1	5,55	HT4	20	22,47	0.1887
HT 1	1	5,55	HT5	3	33,33	0.0933
HT 1	1	5,55	HT6	2	22,22	0.2503
HT 1	1	5,55	HT7	3	16,66	0.6026
HT 1	1	5,55	HT8	1	10	1.0000
HT2	10	55,55	HT3	2	22	0.2172
HT2	10	55,55	HT4	20	22,47	0.0082
HT2	10	55,55	HT5	3	33,33	0.4197
HT2	10	55,55	HT6	2	22,22	0.2172
HT2	10	55,55	HT7	3	16,66	0.0354
HT2	10	55,55	HT8	1	10	0.0407
HT3	2	22	HT4	20	22,47	1.0000
HT3	2	22	HT5	3	33,33	1.0000
HT3	2	22	HT6	2	22,22	1.0000
HT3	2	22	HT7	3	16,66	1.0000
HT3	2	22	HT8	1	10	0.5820
HT4	20	22,47	HT5	3	33,33	0.4343
HT4	20	22,47	HT6	2	22,22	1.0000
HT4	20	22,47	HT7	3	16,66	0.7578
HT4	20	22,47	HT8	1	10	0.6839
HT5	3	33,33	HT6	2	22,22	1.0000
HT5	3	33,33	HT7	3	16,66	0.3673
HT5	3	33,33	HT8	1	10	0.3034
HT6	2	22,22	HT7	3	16,66	1.0000
HT6	2	22,22	HT8	1	10	0.5820
HT7	3	16,66	HT8	1	10	1.0000

Tabla 64. Comparación del tratamiento antiagregante en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 65 muestra la comparación del alcoholismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

Alcoholismo						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	p
HT 1	2	11,11	HT2	1	5,55	1.0000
HT 1	2	11,11	HT3	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT4	20	22,47	0.3542
HT 1	2	11,11	HT5	2	22,22	0.5815
HT 1	2	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT 1	2	11,11	HT7	6	33,33	0.2285
HT 1	2	11,11	HT8	10	100	0.0116
HT2	1	5,55	HT3	1	11,11	1.0000
HT2	1	5,55	HT4	20	22,47	0.1887
HT2	1	5,55	HT5	2	22,22	0.2503
HT2	1	5,55	HT6	1	11,11	1.0000
HT2	1	5,55	HT7	6	33,33	0.0877
HT2	1	5,55	HT8	10	100	0.0001
HT3	1	11,11	HT4	20	22,47	0.6791
HT3	1	11,11	HT5	2	22,22	1.0000
HT3	1	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT3	1	11,11	HT7	6	33,33	0.3632
HT3	1	11,11	HT8	10	100	0.0001
HT4	20	22,47	HT5	2	22,22	1.0000
HT4	20	22,47	HT6	1	11,11	0.6791
HT4	20	22,47	HT7	6	33,33	0.3699
HT4	20	22,47	HT8	10	100	0.0001
HT5	2	22,22	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	2	22,22	HT7	6	33,33	0.6758
HT5	2	22,22	HT8	10	100	0.0007
HT6	1	11,11	HT7	6	33,33	0.3632
HT6	1	11,11	HT8	10	100	0.0001
HT7	6	33,33	HT8	10	100	0.0009

Tabla 65. Comparación del alcoholismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 66 muestra la comparación del tabaquismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabaquismo						
Grupos	n	%	Grupos	N	%	P
HT 1	3	16,66	HT2	8	44,44	0.0789
HT 1	3	16,66	HT3	2	22,22	1.0000
HT 1	3	16,66	HT4	30	33,7	0.1720
HT 1	3	16,66	HT5	4	44,44	0.1652
HT 1	3	16,66	HT6	3	33,33	0.3518
HT 1	3	16,66	HT7	12	66,66	0.0025
HT 1	3	16,66	HT8	2	20	1.0000
HT2	8	44,44	HT3	2	22,22	0.4059
HT2	8	44,44	HT4	30	33,7	0.4248
HT2	8	44,44	HT5	4	44,44	1.0000
HT2	8	44,44	HT6	3	33,33	0.6924
HT2	8	44,44	HT7	12	66,66	0.3145
HT2	8	44,44	HT8	2	20	0.2474
HT3	2	22,22	HT4	30	33,7	0.7136
HT3	2	22,22	HT5	4	44,44	0.6199
HT3	2	22,22	HT6	3	33,33	0.1534
HT3	2	22,22	HT7	12	66,66	0.0461
HT3	2	22,22	HT8	2	20	1.0000
HT4	30	33,7	HT5	4	44,44	0.7149
HT4	30	33,7	HT6	3	33,33	1.0000
HT4	30	33,7	HT7	12	66,66	0.0156
HT4	30	33,7	HT8	2	20	0.4928
HT5	4	44,44	HT6	3	33,33	1.0000
HT5	4	44,44	HT7	12	66,66	0.0413
HT5	4	44,44	HT8	2	20	0.4928
HT6	3	33,33	HT7	12	66,66	0.1266
HT6	3	33,33	HT8	2	20	0.6285
HT7	12	66,66	HT8	2	20	0.0461

Tabla 66. Comparación del tabaquismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 67 muestra la comparación del extabaquismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

Exfumador						
Grupos	N	%	Grupos	N	%	p
HT 1	9	50	HT2	2	11,11	0.0275
HT 1	9	50	HT3	3	33,33	0.6828
HT 1	9	50	HT4	10	11,23	0.0005
HT 1	9	50	HT5	2	22,22	0.2311
HT 1	9	50	HT6	2	22,22	0.2311
HT 1	9	50	HT7	9	50	1.0000
HT 1	9	50	HT8	2	20	0.2264
HT2	2	11,11	HT3	3	33,33	1.0000
HT2	2	11,11	HT4	10	11,23	0.3032
HT2	2	11,11	HT5	2	22,22	1.0000
HT2	2	11,11	HT6	2	22,22	1.0000
HT2	2	11,11	HT7	9	50	0.2311
HT2	2	11,11	HT8	2	20	1.0000
HT3	3	33,33	HT4	10	11,23	0.3032
HT3	3	33,33	HT5	2	22,22	1.0000
HT3	3	33,33	HT6	2	22,22	1.0000
HT3	3	33,33	HT7	9	50	0.2311
HT3	3	33,33	HT8	2	20	1.0000
HT4	10	11,23	HT5	2	22,22	0.3032
HT4	10	11,23	HT6	2	22,22	0.3032
HT4	10	11,23	HT7	9	50	0.0005
HT4	10	11,23	HT8	2	20	0.3481
HT5	2	22,22	HT6	2	22,22	1.0000
HT5	2	22,22	HT7	9	50	0.2311
HT5	2	22,22	HT8	2	20	1.0000
HT6	2	22,22	HT7	9	50	0.2311
HT6	2	22,22	HT8	2	20	1.0000
HT7	9	50	HT8	2	20	0.2264

Tabla 67. Comparación del extabaquismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 68 muestra la comparación de cirugía abdominal en los subgrupos GA postquirúrgico.

Cirugía abdominal						
Grupos	n	%	Grupos	n	%	p
HT 1	10	55,55	HT2	9	50	1.0000
HT 1	10	55,55	HT3	4	44,44	0.6946
HT 1	10	55,55	HT4	10	11,23	0.0001
HT 1	10	55,55	HT5	2	22,22	0.2172
HT 1	10	55,55	HT6	1	11,11	0.0417
HT 1	10	55,55	HT7	12	66,66	1.0000
HT 1	10	55,55	HT8	1	10	0.0407
HT2	9	50	HT3	4	44,44	1.0000
HT2	9	50	HT4	10	11,23	0.0005
HT2	9	50	HT5	2	22,22	0.2311
HT2	9	50	HT6	1	11,11	0.0912
HT2	9	50	HT7	12	66,66	0.7446
HT2	9	50	HT8	1	10	0.0484
HT3	4	44,44	HT4	10	11,23	0.0223
HT3	4	44,44	HT5	2	22,22	0.6199
HT3	4	44,44	HT6	1	11,11	0.2941
HT3	4	44,44	HT7	12	66,66	0.4105
HT3	4	44,44	HT8	1	10	0.1409
HT4	10	11,23	HT5	2	22,22	0.3032
HT4	10	11,23	HT6	1	11,11	1.0000
HT4	10	11,23	HT7	12	66,66	0.0001
HT4	10	11,23	HT8	1	10	1.0000
HT5	2	22,22	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	2	22,22	HT7	12	66,66	0.0461
HT5	2	22,22	HT8	1	10	0.5820
HT6	1	11,11	HT7	12	66,66	0.0128
HT6	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT7	12	66,66	HT8	1	10	0.0060

Tabla 68. Comparación de cirugía abdominal en los subgrupos GA postquirúrgico.

La tabla 69 muestra la comparación de cirugía pélvica en los subgrupos GA postquirúrgico.

Cirugía pélvica						
Grupos	N	%	Grupos	n	%	P
HT 1	1	5,55	HT2	2	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT3	1	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT4	20	22,47	0.1887
HT 1	1	5,55	HT5	1	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT6	1	11,11	1.0000
HT 1	1	5,55	HT7	9	50	0.0072
HT 1	1	5,55	HT8	1	10	1.0000
HT2	2	11,11	HT3	1	11,11	1.0000
HT2	2	11,11	HT4	20	22,47	0.3542
HT2	2	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT2	2	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT2	2	11,11	HT7	9	50	0.0275
HT2	2	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT3	1	11,11	HT4	20	22,47	0.6791
HT3	1	11,11	HT5	1	11,11	1.0000
HT3	1	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT3	1	11,11	HT7	9	50	0.0912
HT3	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT4	20	22,47	HT5	1	11,11	0.6791
HT4	20	22,47	HT6	1	11,11	0.6791
HT4	20	22,47	HT7	9	50	0.0382
HT4	20	22,47	HT8	1	10	0.6839
HT5	1	11,11	HT6	1	11,11	1.0000
HT5	1	11,11	HT7	9	50	0.0912
HT5	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT6	1	11,11	HT7	9	50	0.0912
HT6	1	11,11	HT8	1	10	1.0000
HT7	9	50	HT8	1	10	0.0484

Tabla 69. Comparación de cirugía pélvica en los subgrupos GA postquirúrgico.

La siguiente figura muestra la distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A postquirúrgico en los diferentes tratamientos de hormonoterapia.

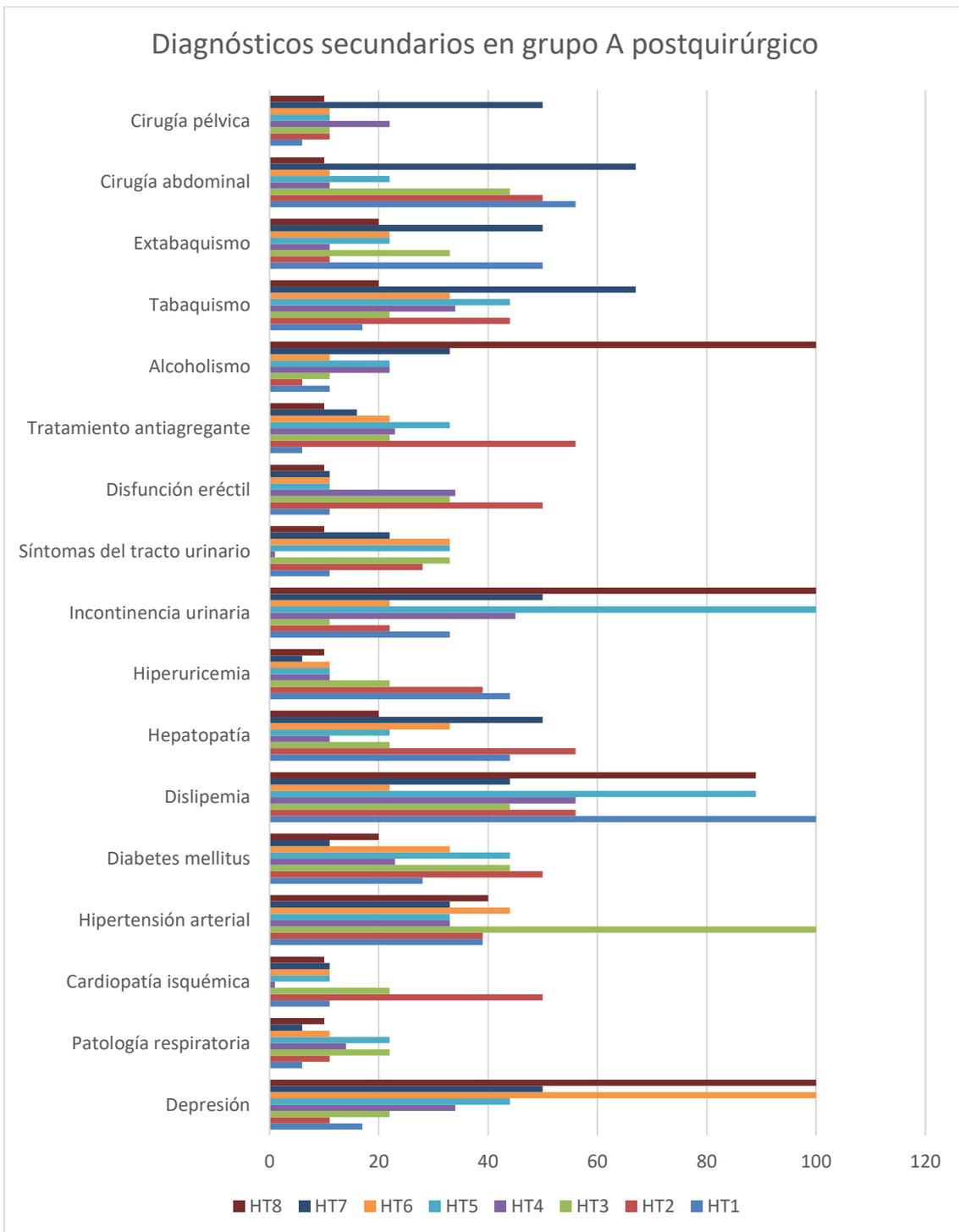


Figura 51. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A postquirúrgico en los diferentes tratamientos de hormonoterapia.

8.04. Diagnósticos Secundarios en grupo GB.

La tabla 70 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B prequirúrgico y postquirúrgico.

Diagnósticos secundarios	Prequirúrgico	Postquirúrgico	Total
Depresión no=1, si=2	30	76	106
Patología respiratoria no=1, si=2	16	53	69
Cardiopatía isquémica no=1, si=2	110	124	234
Hipertensión arterial no=1, si=2	40	54	94
Diabetes mellitus no=1, si=2	180	237	417
Dislipemia no=1, si=2	35	30	65
Hepatopatía no=1, si=2	6	50	56
Hiperuricemia no=1, si=2	12	30	42
Incontinencia urinaria no=1, si=2	330	347	677
Síntomas del tracto urinario no=1, si=2	51	190	241
Disfunción eréctil no=1, si=2	10	30	40
Tratamiento antiagregante no=1, si=2	40	110	150
Alcoholismo no=1, si=2	96	32	128
Tabaquismo no=1, si=2	93	20	113
Extabaquismo no=1, si=2	20	31	51
Cirugía abdominal no=1, si=2	160	161	321
Cirugía pélvica no=1, si=2	80	30	110

Tabla 70. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B prequirúrgico y postquirúrgico.

La tabla 71 muestra la comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B prequirúrgico y postquirúrgico.

Diagnósticos secundarios	Grupo B prequirúrgico		Grupo B postquirúrgico		p
	n=730	%	n=730	%	
Depresión no=1, si=2	30	4,1	76	10,41	0.0001
Patología respiratoria no=1, si=2	16	2,19	53	7,26	0.0001
Cardiopatía isquémica no=1, si=2	110	15,06	124	16,98	0.3537
Hipertensión arterial no=1, si=2	40	5,47	54	7,39	0.1654
Diabetes mellitus no=1, si=2	180	24,65	237	32,46	0.0006
Dislipemia no=1, si=2	35	4,79	30	4,1	0.6121
Hepatopatía no=1, si=2	6	1	50	6,84	0.0001
Hiperuricemia no=1, si=2	12	1,64	30	4,1	0.0071
Incontinencia urinaria no=1, si=2	330	45,2	347	47,53	0.4011
Síntomas del tracto urinario no=1, si=2	51	6,98	190	26,02	0.0001
Disfunción eréctil no=1, si=2	10	1,36	30	4,1	0.0019
Tratamiento antiagregante no=1, si=2	40	5,47	110	15,06	0.0001
Alcoholismo no=1, si=2	96	13,15	32	4,38	0.0001
Tabaquismo no=1, si=2	93	12,73	20	2,73	0.0001
Extabaquismo no=1, si=2	20	2,73	31	4,24	0.1534
Cirugía abdominal no=1, si=2	160	21,91	161	22,05	1.0000
Cirugía pélvica no=1, si=2	80	10,95	30	4,1	0.0001

Tabla 71. Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B prequirúrgico y postquirúrgico.

La siguiente figura muestra la distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo B prequirúrgico y postquirúrgico.

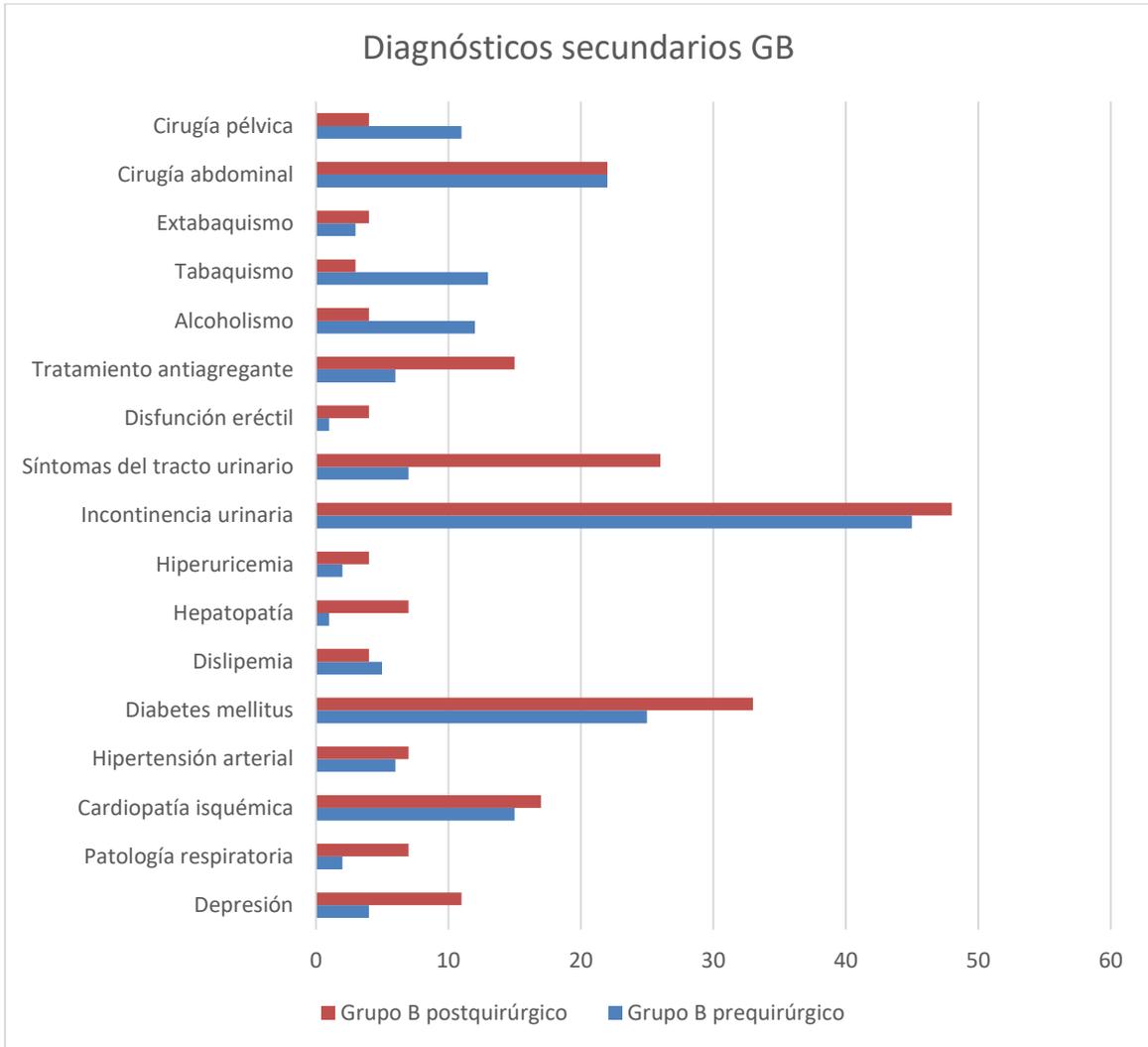


Figura 52. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo B prequirúrgico y postquirúrgico.

8.05.Diagnósticos Secundarios en grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

La tabla 72 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

Diagnósticos secundarios	Grupo A prequirúrgico	Grupo B prequirúrgico	
	n= 180	n=730	Total
Depresión no=1, si=2	13	30	43
Patología respiratoria no=1, si=2	13	16	29
Cardiopatía isquémica no=1, si=2	7	110	117
Hipertensión arterial no=1, si=2	38	40	78
Diabetes mellitus no=1, si=2	20	180	200
Dislipemia no=1, si=2	12	35	47
Hepatopatía no=1, si=2	14	6	20
Hiperuricemia no=1, si=2	18	12	30
Incontinencia urinaria no=1, si=2	2	330	332
Síntomas del tracto urinario no=1, si=2	71	51	122
Disfunción eréctil no=1, si=2	65	10	75
Hiperplasia benigna de próstata no=1, si=2	27	180	207
Tratamiento antiagregante no=1, si=2	18	40	58
Alcoholismo no=1, si=2	10	96	106
Tabaquismo no=1, si=2	16	93	109
Extabaquismo no=1, si=2	4	20	24
Cirugía abdominal no=1, si=2	5	160	165
Cirugía pélvica no=1, si=2	2	80	82

Tabla 72. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

La tabla 73 muestra la comparación de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

Diagnósticos secundarios	Grupo A prequirúrgico		Grupo B prequirúrgico		
	n= 180	%	n=730	%	p
Depresión no=1, si=2	13	7,22	30	4,1	0.1136
Patología respiratoria no=1, si=2	13	7,22	16	2,19	0.0016
Cardiopatía isquémica no=1, si=2	7	3,88	110	15,06	0.0001
Hipertensión arterial no=1, si=2	38	21,11	40	5,47	0.0001
Diabetes mellitus no=1, si=2	20	11,11	180	24,65	0.0001
Dislipemia no=1, si=2	12	6,66	35	4,79	0.3457
Hepatopatía no=1, si=2	14	7,77	6	1	0.0001
Hiperuricemia no=1, si=2	18	10	12	1,64	0.0001
Incontinencia urinaria no=1, si=2	2	1,11	330	45,2	0.0001
Síntomas del tracto urinario no=1, si=2	71	39,44	51	6,98	0.0001
Disfunción eréctil no=1, si=2	65	36,11	10	1,36	0.0001
Hiperplasia benigna de próstata no=1, si=2	27	15	180	24,65	0.0053
Tratamiento antiagregante no=1, si=2	18	10	40	5,47	0.0391
Alcoholismo no=1, si=2	10	5,55	96	13,15	0.0040
Tabaquismo no=1, si=2	16	8,88	93	12,73	0.1992
Extabaquismo no=1, si=2	4	2,22	20	2,73	1.0000
Cirugía abdominal no=1, si=2	5	2,77	160	21,91	0.0001
Cirugía pélvica no=1, si=2	2	1,11	80	10,95	0.0001

Tabla 73.Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

La siguiente figura muestra la distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

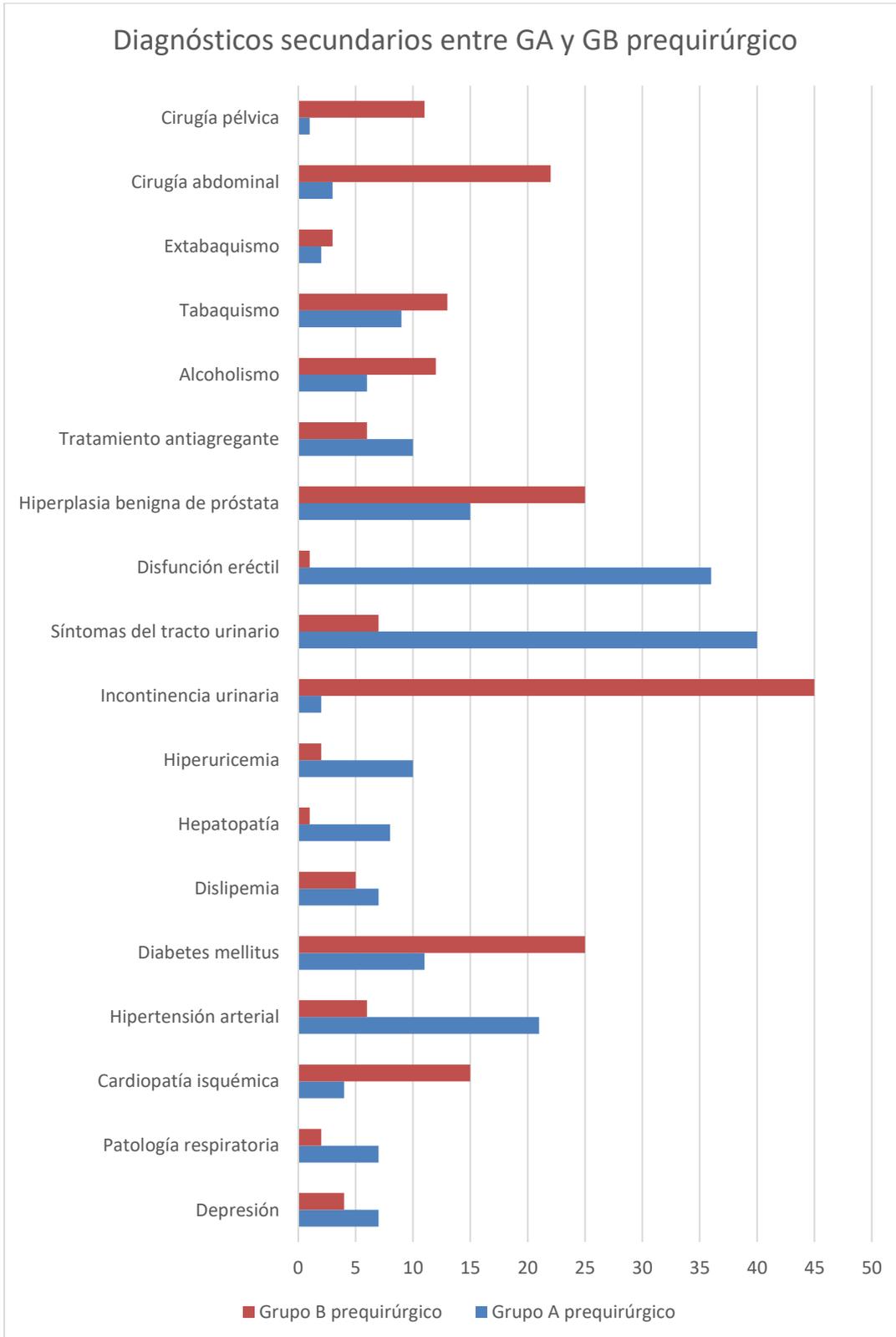


Figura 53. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

8.06.Diagnósticos Secundarios en grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

La tabla 74 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

Diagnósticos secundarios	Grupo A postquirúrgico	Grupo B postquirúrgico	Total
Depresión no=1, si=2	42	76	118
Patología respiratoria no=1, si=2	19	53	72
Cardiopatía isquémica no=1, si=2	49	124	173
Hipertensión arterial no=1, si=2	69	54	123
Diabetes mellitus no=1, si=2	108	237	345
Dislipemia no=1, si=2	49	30	79
Hepatopatía no=1, si=2	46	50	96
Hiperuricemia no=1, si=2	31	30	61
Incontinencia urinaria no=1, si=2	69	347	416
Síntomas del tracto urinario no=1, si=2	62	190	252
Disfunción eréctil no=1, si=2	22	30	52
Tratamiento antiagregante no=1, si=2	40	110	150
Alcoholismo no=1, si=2	64	32	96
Tabaquismo no=1, si=2	39	20	59
Extabaquismo no=1, si=2	43	31	74
Cirugía abdominal no=1, si=2	49	161	210
Cirugía pélvica no=1, si=2	36	30	66

Tabla 74. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

La tabla 75 muestra la comparación de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

Diagnósticos secundarios	Grupo A postquirúrgico		Grupo B postquirúrgico		
	n=180	%	n=730	%	p
Depresión no=1, si=2	42	23,33	76	10,41	0.0001
Patología respiratoria no=1, si=2	19	10,55	53	7,26	0.1641
Cardiopatía isquémica no=1, si=2	49	27,22	124	16,98	0.0028
Hipertensión arterial no=1, si=2	69	38,33	54	7,39	0.0001
Diabetes mellitus no=1, si=2	108	60	237	32,46	0.0001
Dislipemia no=1, si=2	49	27,22	30	4,1	0.0001
Hepatopatía no=1, si=2	46	25,55	50	6,84	0.0001
Hiperuricemia no=1, si=2	31	17,22	30	4,1	0.0001
Incontinencia urinaria no=1, si=2	69	38,33	347	47,53	0.0298
Síntomas del tracto urinario no=1, si=2	62	34,44	190	26,02	0.0258
Disfunción eréctil no=1, si=2	22	12,22	30	4,1	0.0001
Tratamiento antiagregante no=1, si=2	40	22,22	110	15,06	0.0247
Alcoholismo no=1, si=2	64	35,55	32	4,38	0.0001
Tabaquismo no=1, si=2	39	21,66	20	2,73	0.0001
Extabaquismo no=1, si=2	43	23,88	31	4,24	0.0001
Cirugía abdominal no=1, si=2	49	27,22	161	22,05	0.1400
Cirugía pélvica no=1, si=2	36	20	30	4,1	0.0001

Tabla 75.Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

La siguiente figura muestra la distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

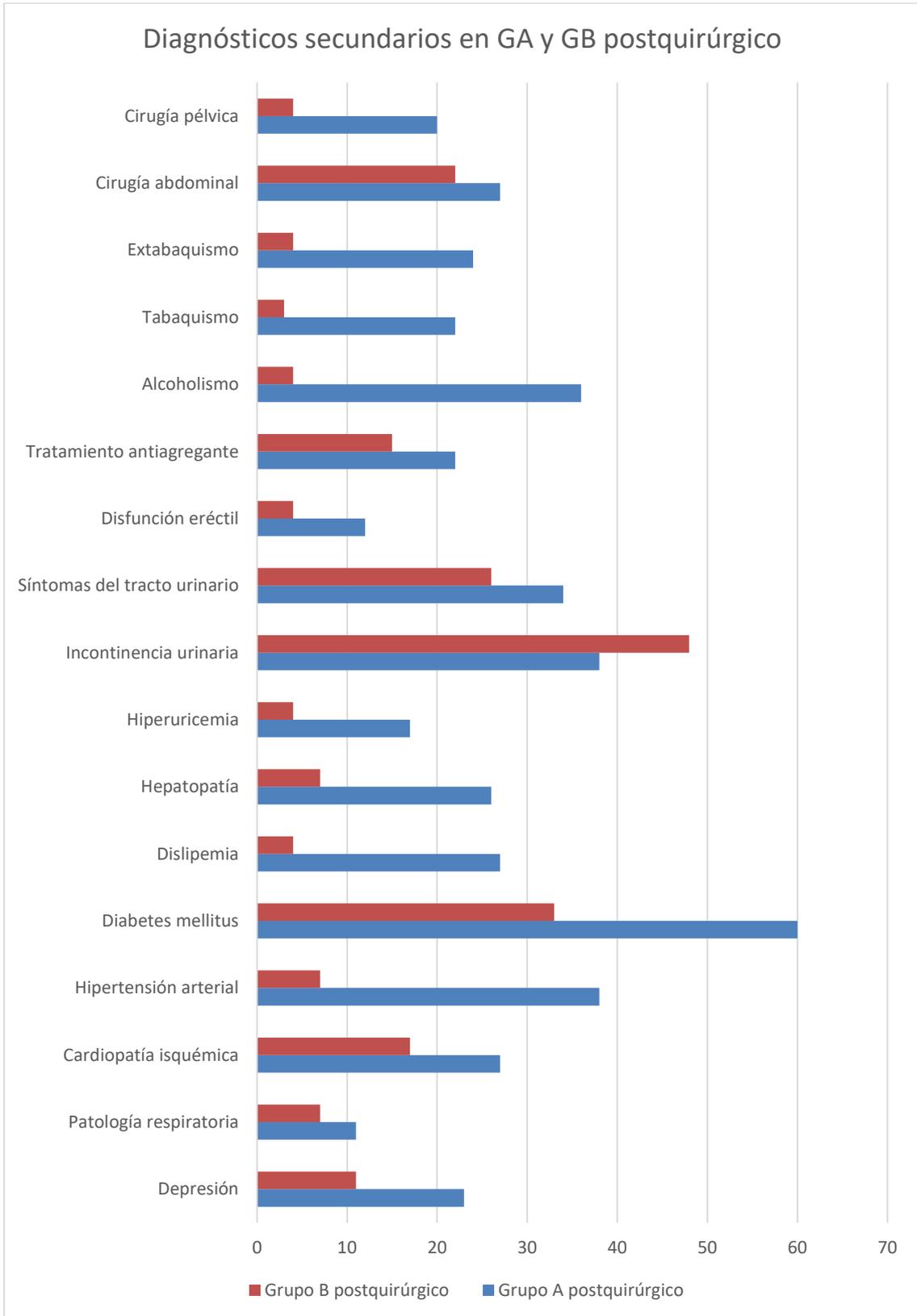


Figura 54. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

Las figuras 55 a la 66 muestran el cambio de proporción de pacientes con DDSS en GA pre y post-tratamiento.

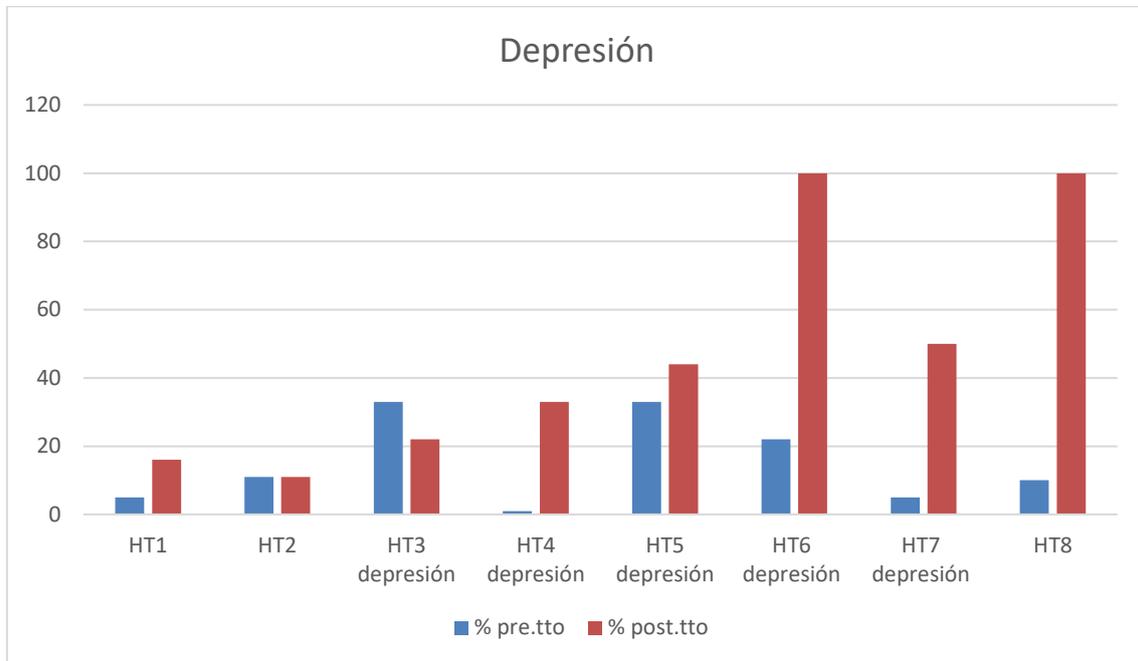


Figura 55. Cambio de proporción de pacientes con depresión en GA pre y post-tratamiento.

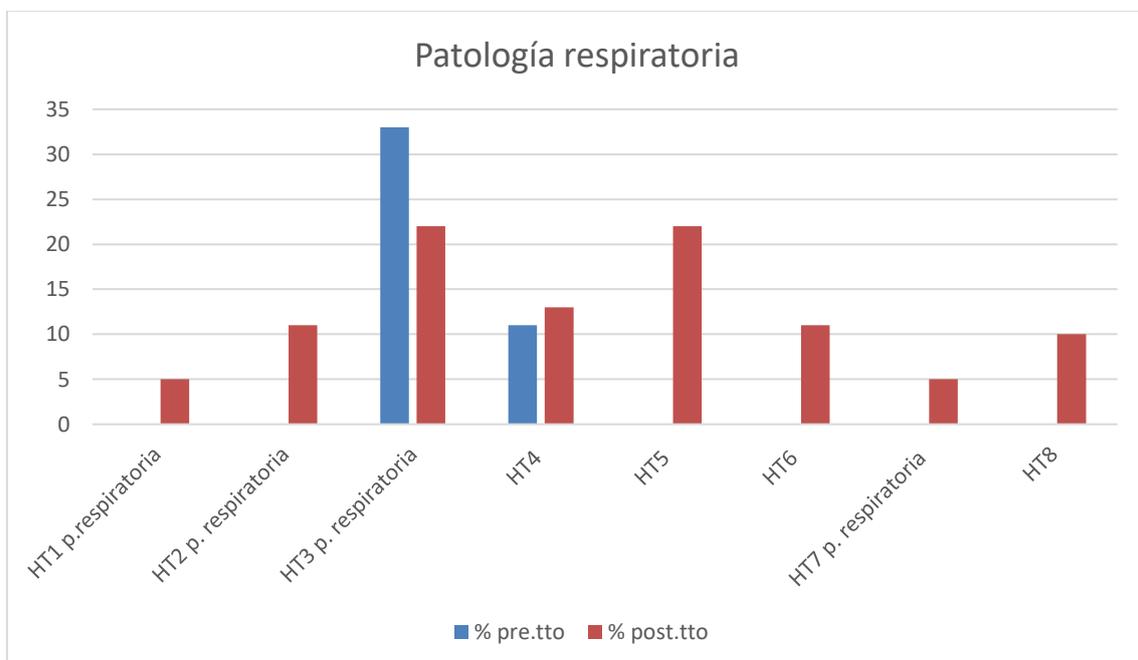


Figura 56. Cambio de proporción de pacientes con patología respiratoria en GA pre y post-tratamiento.

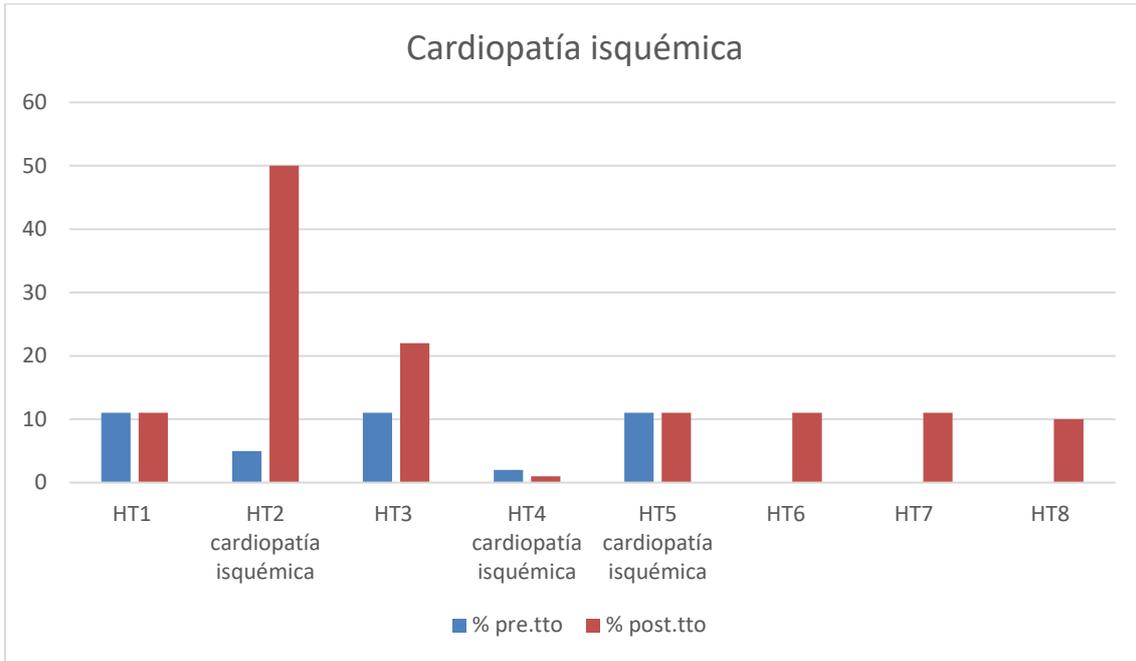


Figura 57. Cambio de proporción de pacientes con cardiopatía isquémica en GA pre y post-tratamiento.

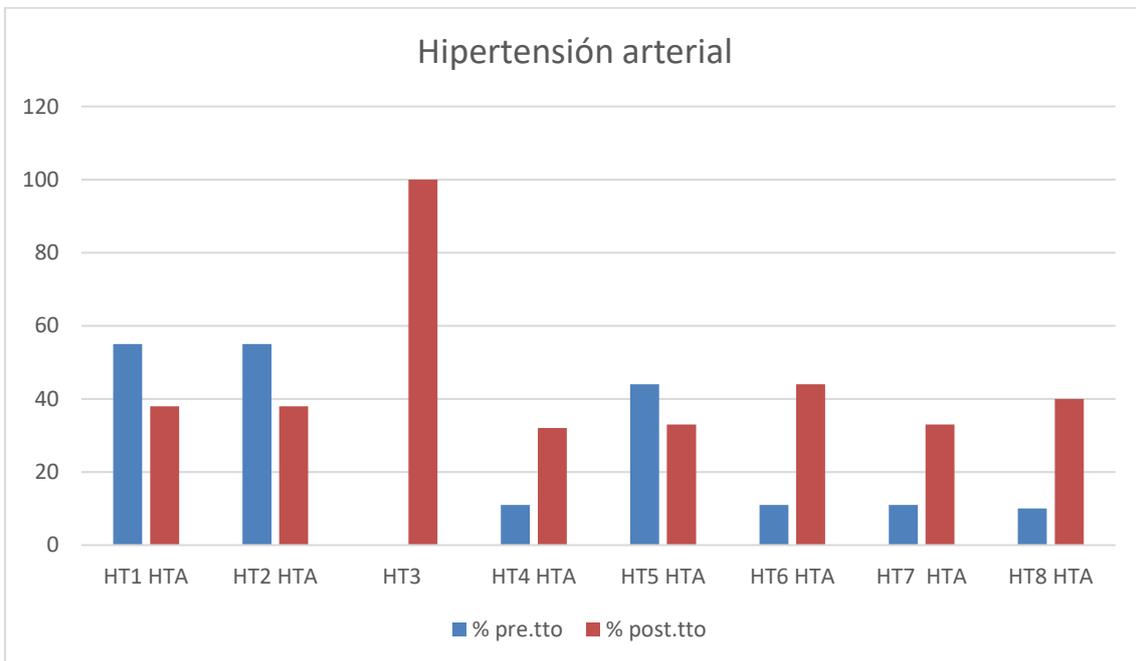


Figura 58. Cambio de proporción de pacientes con HTA en GA pre y post-tratamiento.

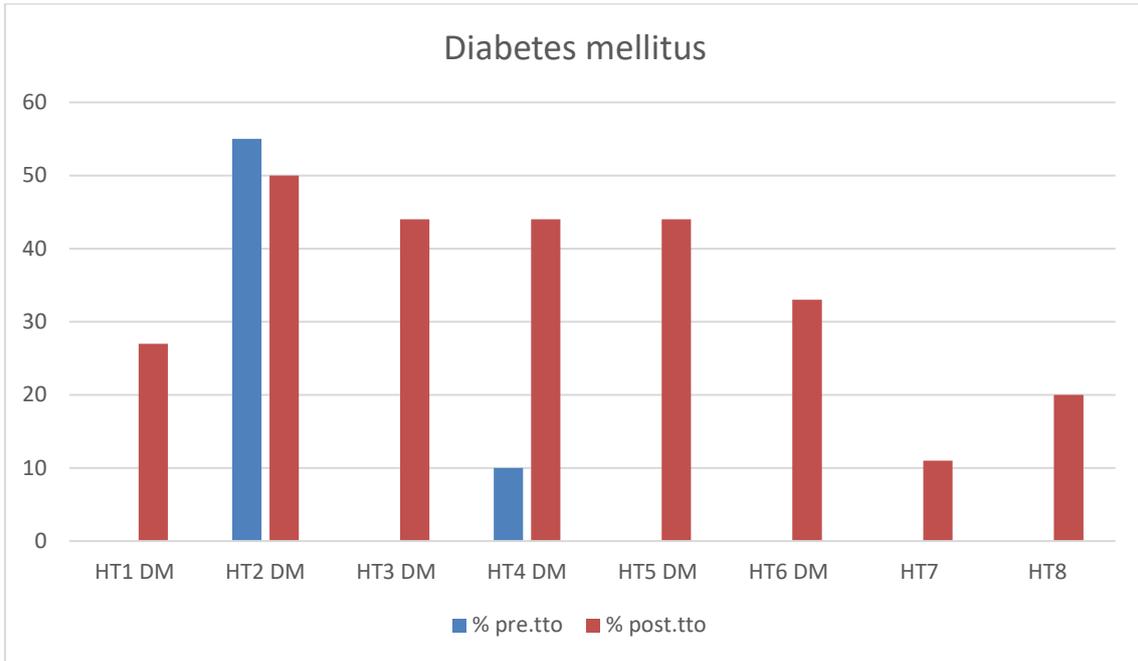


Figura 59. Cambio de proporción de pacientes con diabetes mellitus en GA pre y post-tratamiento.

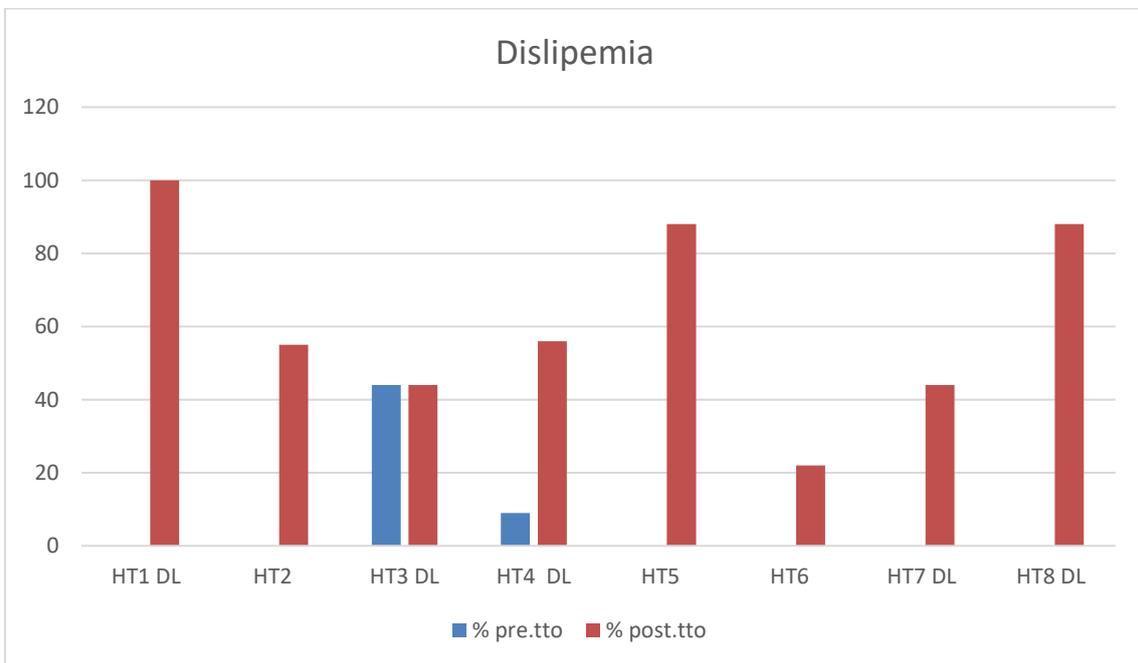


Figura 60. Cambio de proporción de pacientes con dislipemia en GA pre y post-tratamiento.

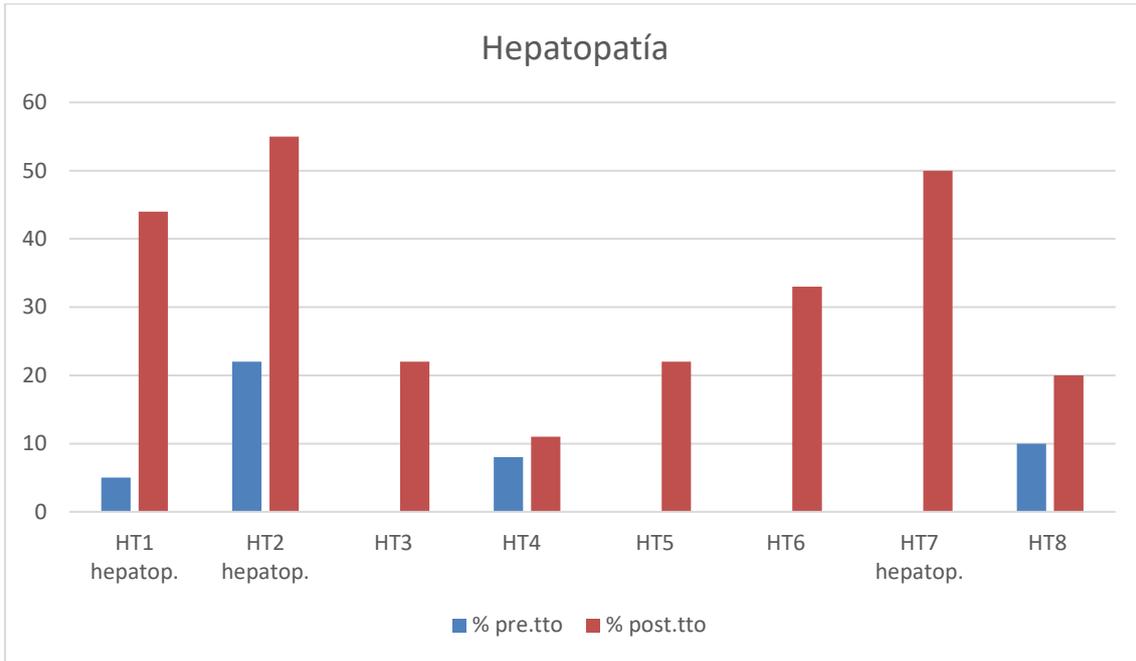


Figura 61. Cambio de proporción de pacientes con hepatopatía en GA pre y post-tratamiento.

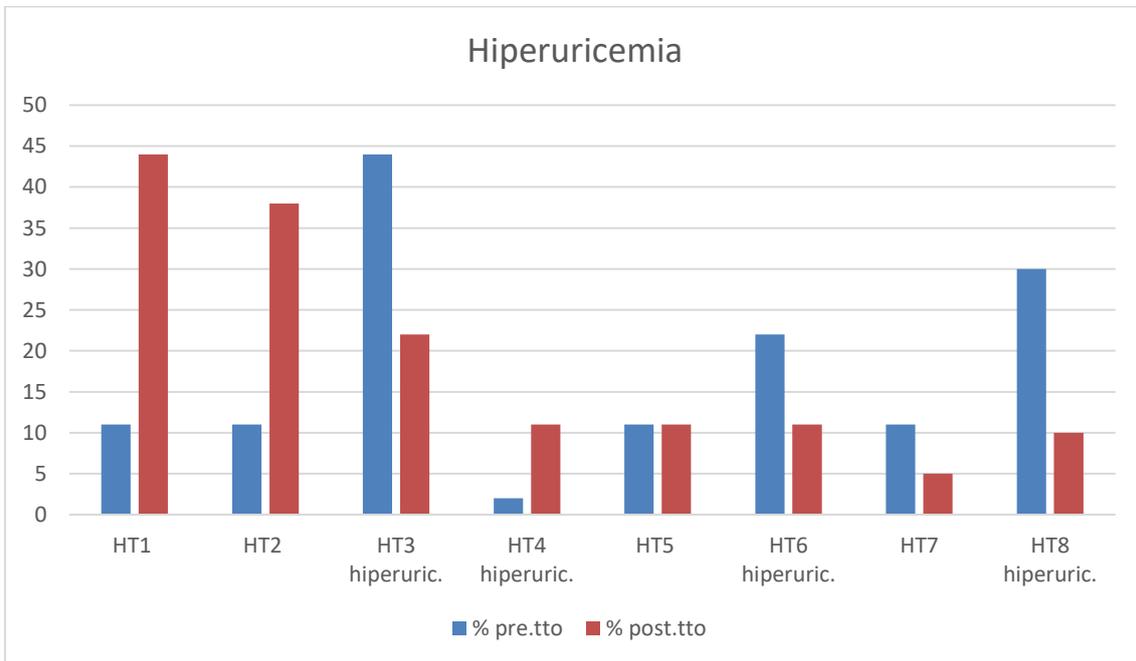


Figura 62. Cambio de proporción de pacientes con hiperuricemia en GA pre y post-tratamiento.

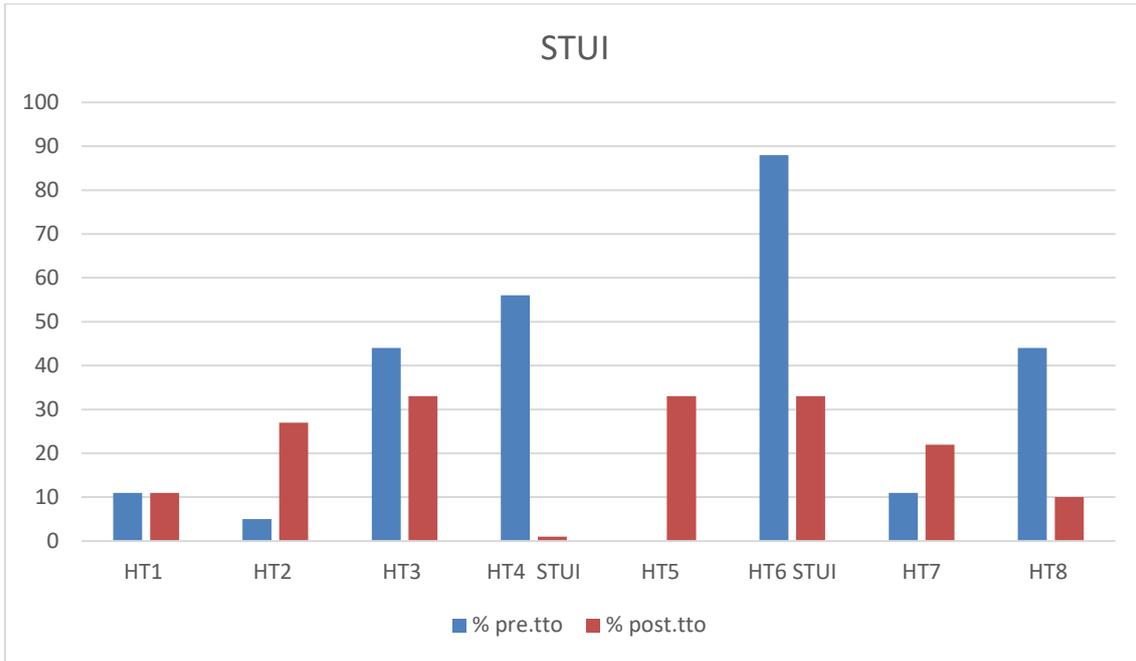


Figura 63. Cambio de proporción de pacientes con síntomas del tracto urinario inferior en GA pre y post-tratamiento.

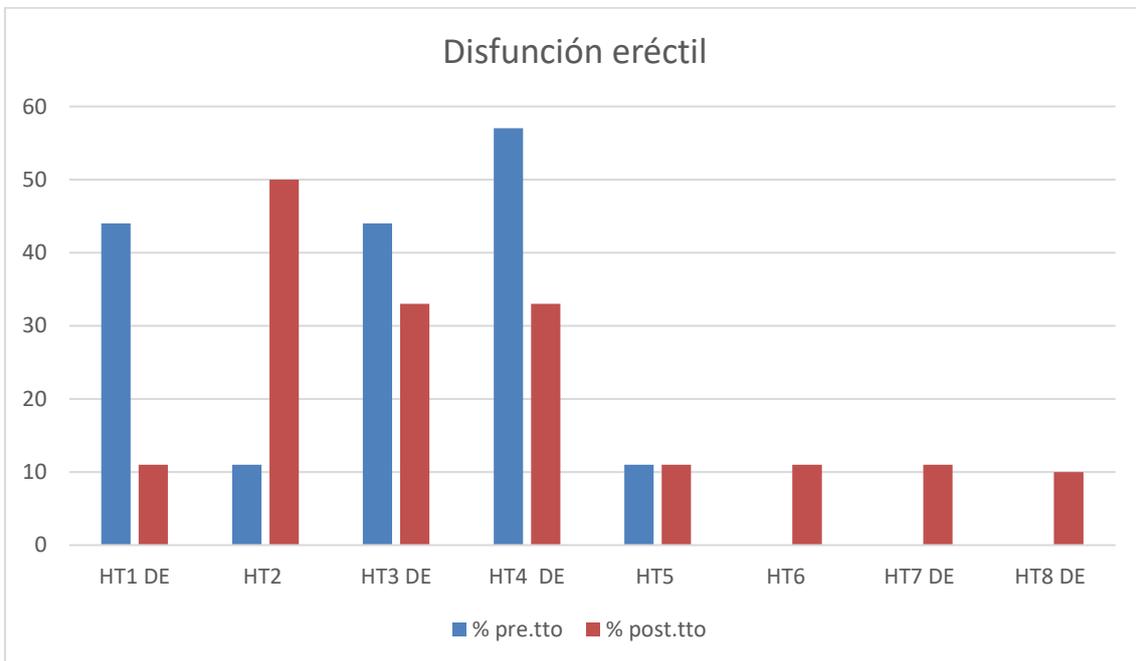


Figura 64. Cambio de proporción de pacientes con disfunción eréctil en GA pre y post-tratamiento.

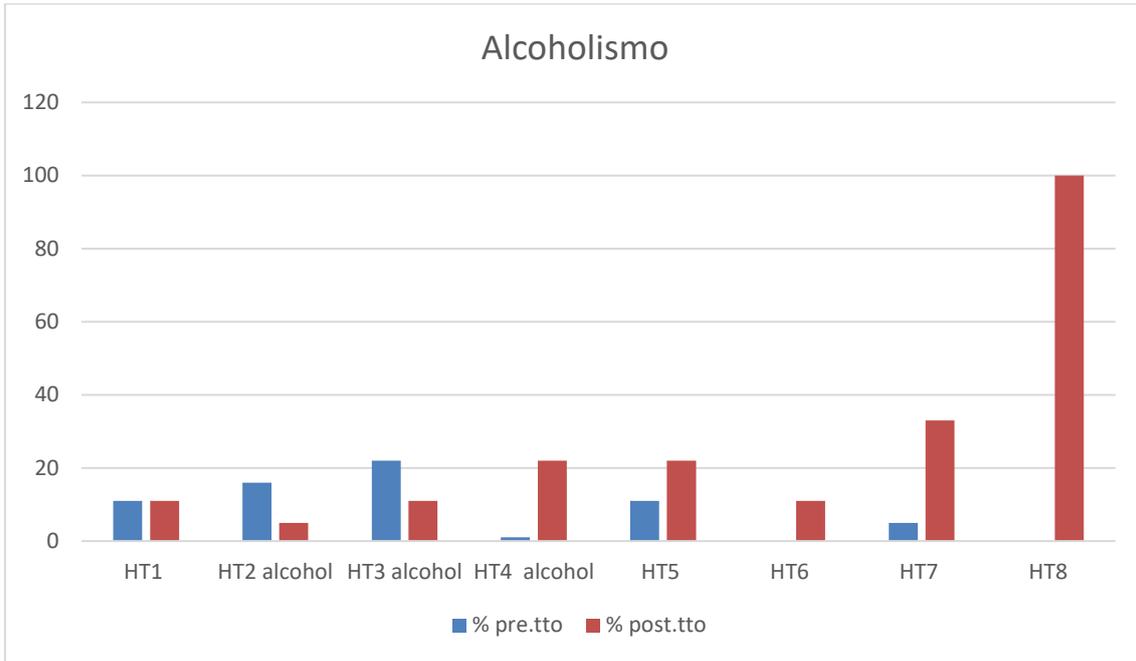


Figura 65. Cambio de proporción de pacientes con alcoholismo en GA pre y post-tratamiento.

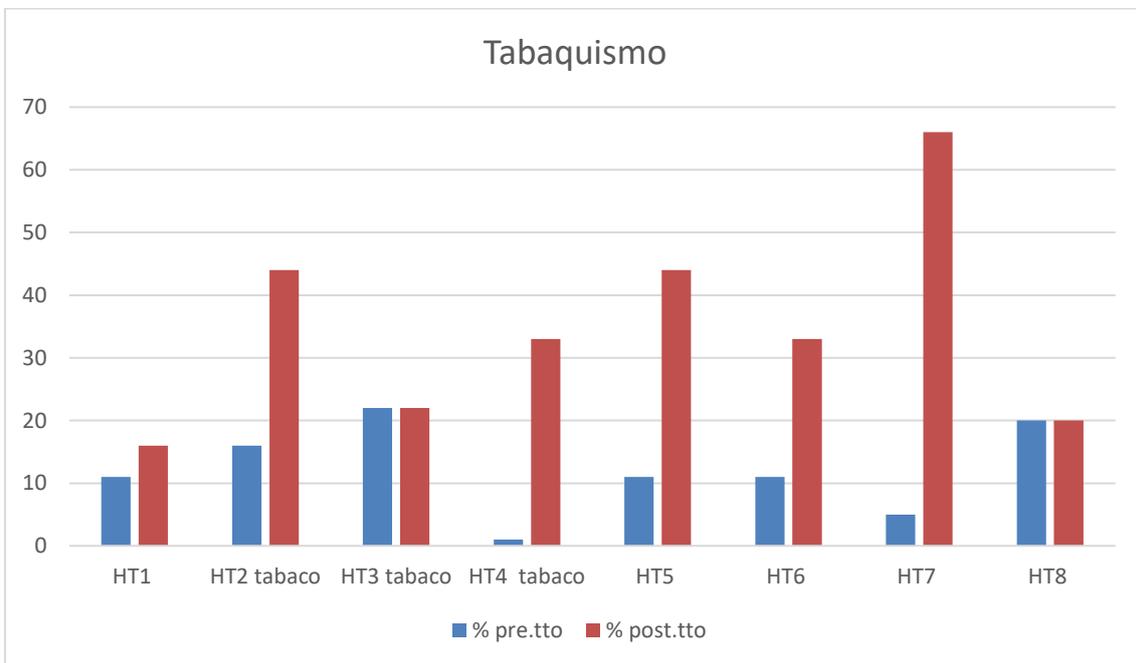


Figura 66. Cambio de proporción de pacientes con tabaquismo en GA pre y post-tratamiento.

9. Tiempo de seguimiento en meses.

9.01. Tiempo de seguimiento en meses en grupos de supervivencia de GA.

La media en el tiempo de seguimiento fue 153, SD 3.16, mediana 153, rango 150-160 (figura 67).

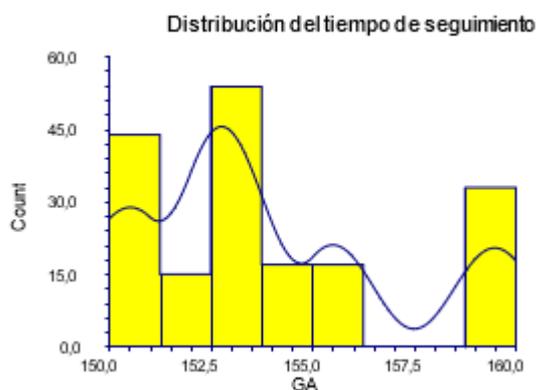


Figura 67. Distribución del tiempo de seguimiento en grupos de supervivencia de GA.

La tabla 76 y las figuras 67 y 68 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. No hubo diferencia entre los grupos ($p=0,4778$)

Grupo	Tiempo media	Sd	Mediana	Rango
GA vivos	154	3.15	154	153-160
GA muertos	153.53	3.29	153	150-160

Tabla 76. Tiempo de seguimiento en GA vivos y muertos.

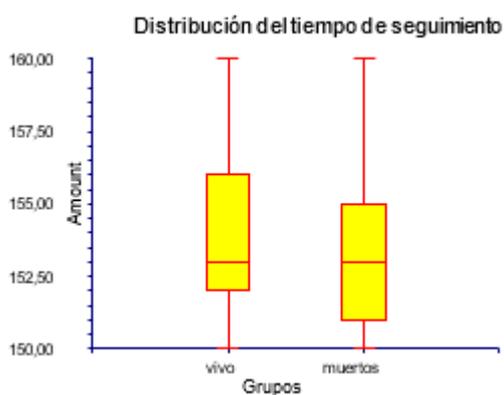


Figura 68. Distribución del tiempo de seguimiento entre GA vivos y muertos.

9.02. Tiempo de seguimiento en meses en grupos GB de supervivencia.

La media en el tiempo de seguimiento fue 89.53, SD 3.78, mediana 88, rango 84-95 (figura 69).

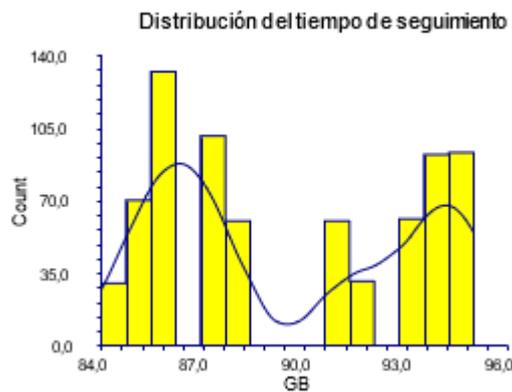


Figura 69. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general del grupo B.

La tabla 77 y las figuras 69 y 70 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. No hubo diferencias entre los grupos ($p=0,0957$)

Grupo	Tiempo media	Sd	Mediana	Rango
GB vivo	89.64	3.72	88	84-95
GB muerto	89	4.03	89	83-95

Tabla 77. Tiempo de seguimiento en GB.

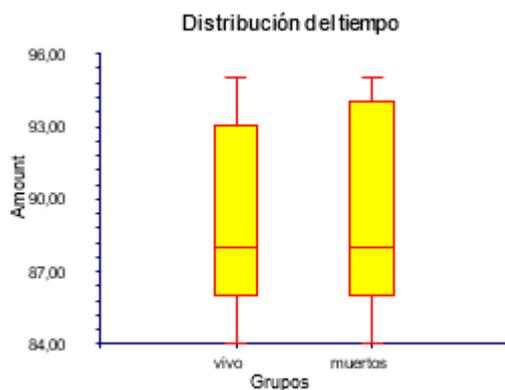


Figura 70. Distribución del tiempo de seguimiento entre GB.

9.03. Tiempo de seguimiento en meses en grupos GA y GB.

La media en el tiempo de seguimiento fue 101.70, SD 2.51, mediana 91, rango 84-160 (figura 71).

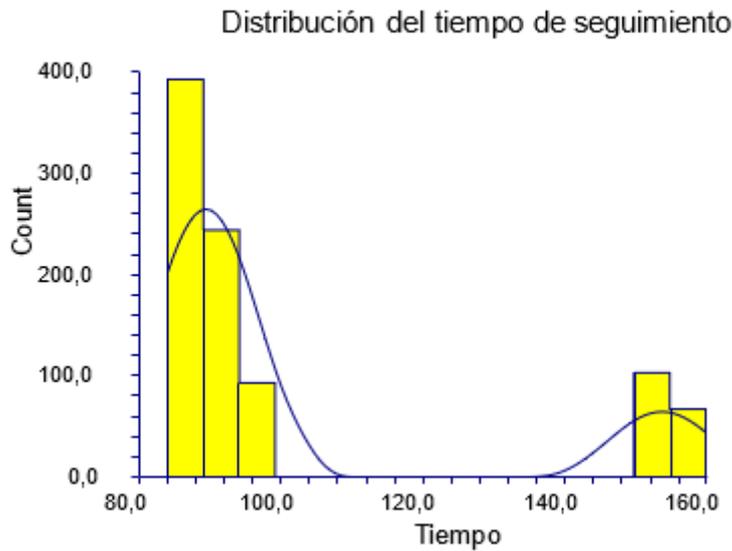


Figura 71. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general del grupo A y B.

La tabla 78 y las figuras 71 y 72 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. El tiempo de seguimiento fue inferior en el grupo B ($p=0,0000001$)

Grupo	Tiempo media	Sd	Mediana	Rango
GA	153.98	3.25	153	150-160
GB	89.53	3.78	88	84-95

Tabla 78. Tiempo de seguimiento en GA y GB.

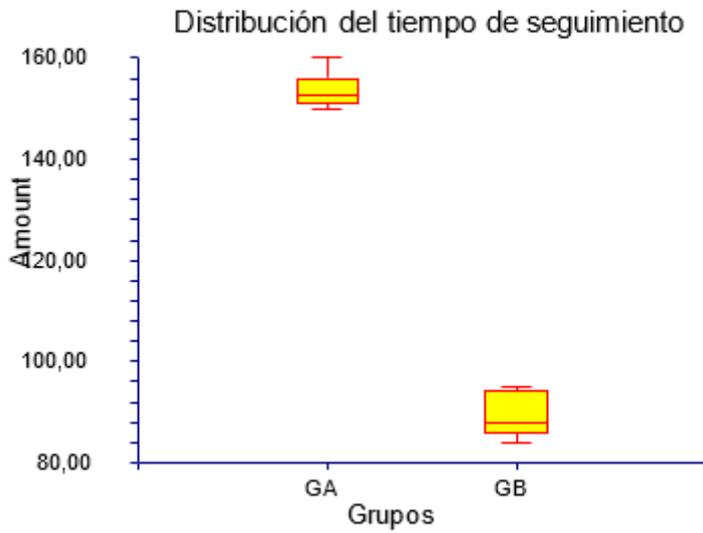


Figura 72. Distribución del tiempo de seguimiento entre GA y GB.

9.04. Correlación tiempo de seguimiento en meses entre grupos GA y GB.

La figura 73 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento **y el tratamiento entre los grupos A y B**. La tendencia es negativa, a mayor tiempo mayor es el uso de la hormonoterapia. Pendiente -0,0152, correlación -0,9895, coeficiente de variación 0.0313.

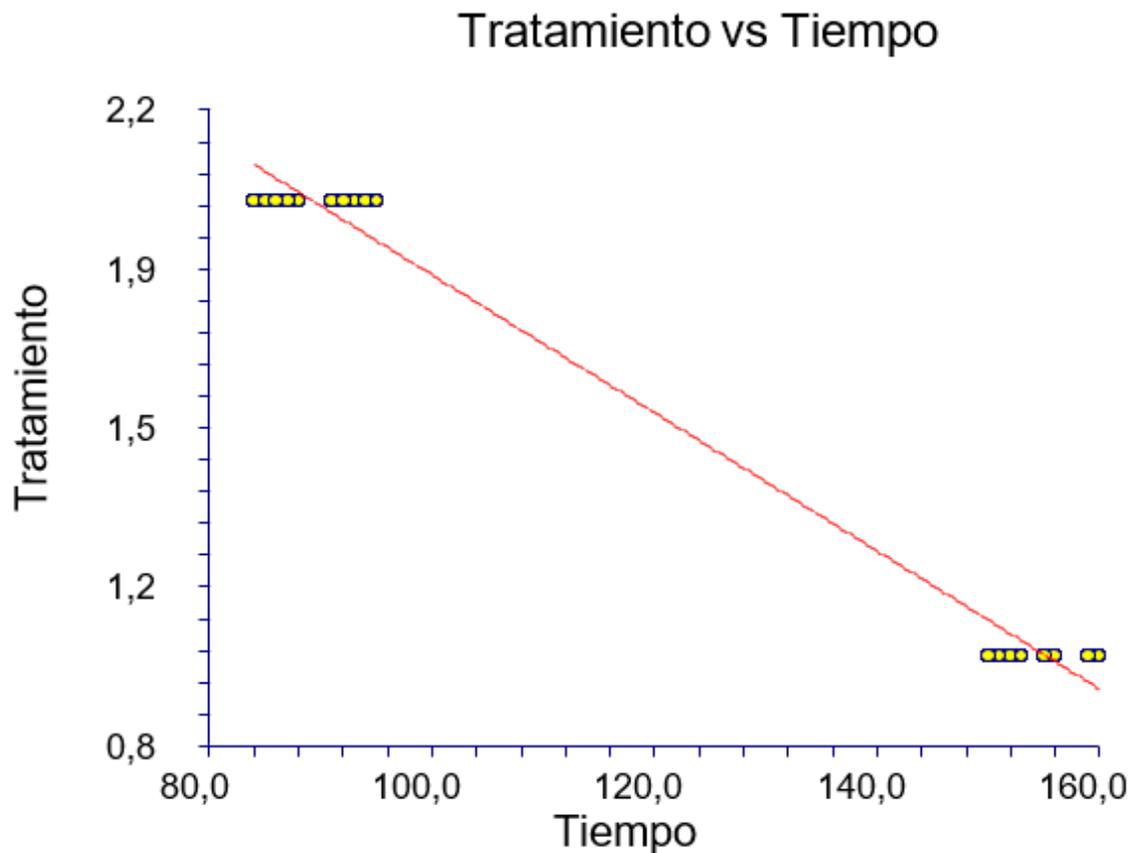


Figura 73. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento entre grupos A y B.

9.05. Correlación entre tiempo de seguimiento en meses y diagnósticos secundarios postquirúrgicos del grupo A.

La figura 74 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la depresión posquirúrgica del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de depresión. Pendiente 0.7998, correlación 0.0558, coeficiente de variación 0.0401.

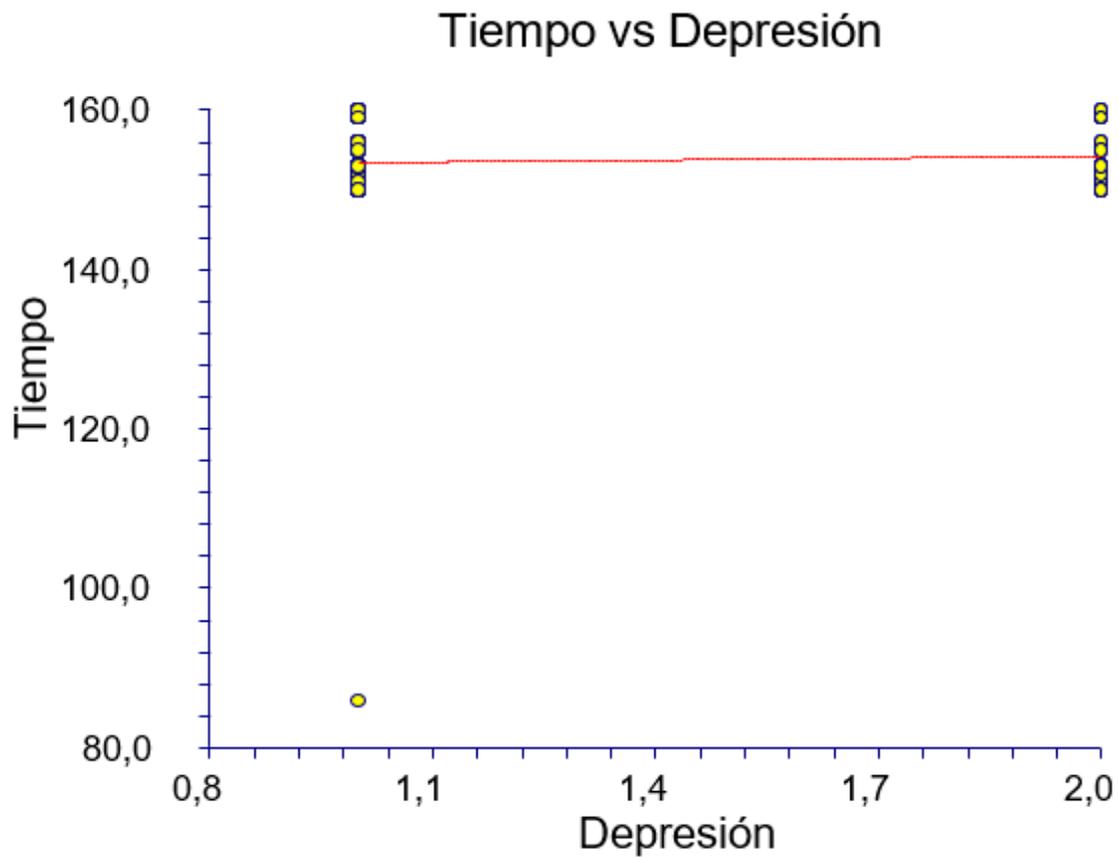


Figura 74. Relación entre el tiempo de seguimiento y la depresión posquirúrgica del grupo A.

La figura 75 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la patología respiratoria posquirúrgica del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de patología respiratoria. Pendiente 0.8041, correlación 0.0345, coeficiente de variación 0.0503.

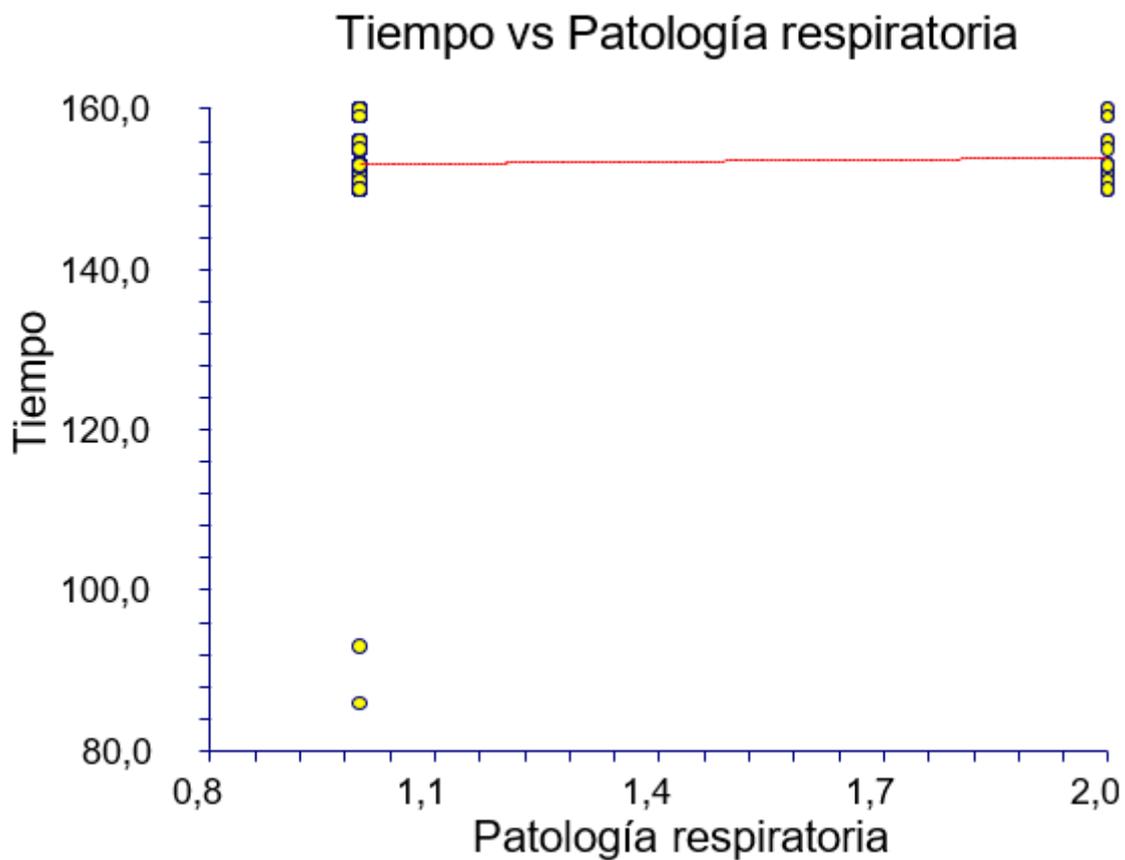


Figura 75. Relación entre el tiempo de seguimiento y la patología respiratoria posquirúrgica del grupo A.

La figura 76 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la cardiopatía isquémica posquirúrgica del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de cardiopatía isquémica. Pendiente 0.6813, correlación 0.0235, coeficiente de variación 0.0586.

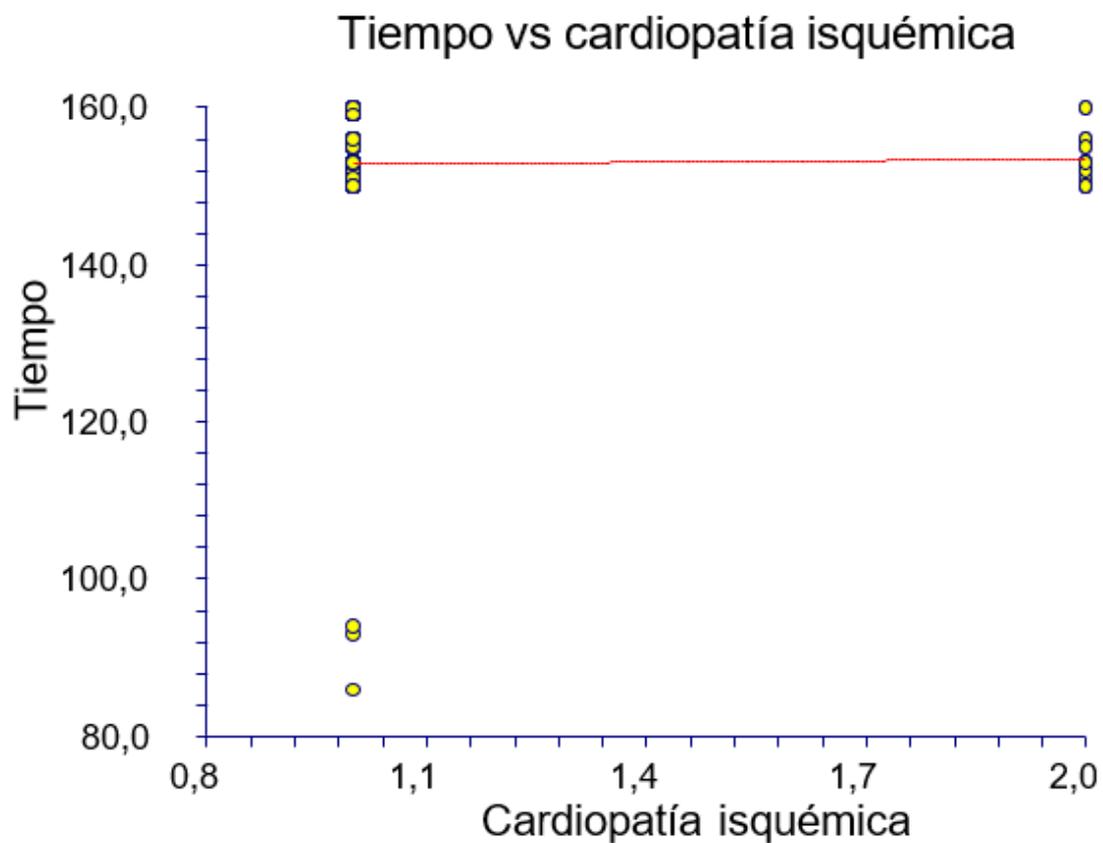


Figura 76. Relación entre el tiempo de seguimiento y la cardiopatía isquémica posquirúrgica del grupo A.

La figura 77 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la hipertensión arterial posquirúrgica del grupo A. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de hipertensión arterial. Pendiente - 2.1887, correlación -0.1040, coeficiente de variación 0.0654.

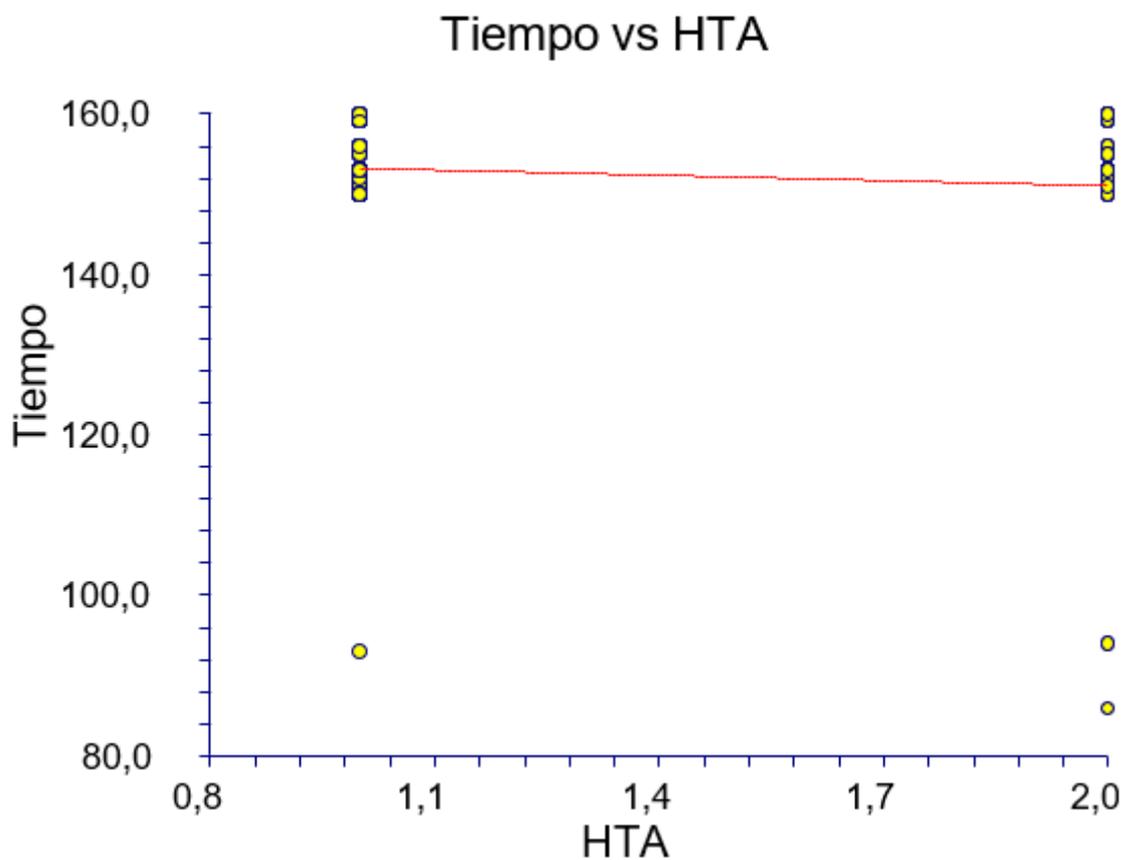


Figura 77. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hipertensión arterial posquirúrgica del grupo A.

La figura 78 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la diabetes mellitus posquirúrgica del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de diabetes mellitus. Pendiente 0.2692, correlación 0.0112, coeficiente de variación 0.0720.

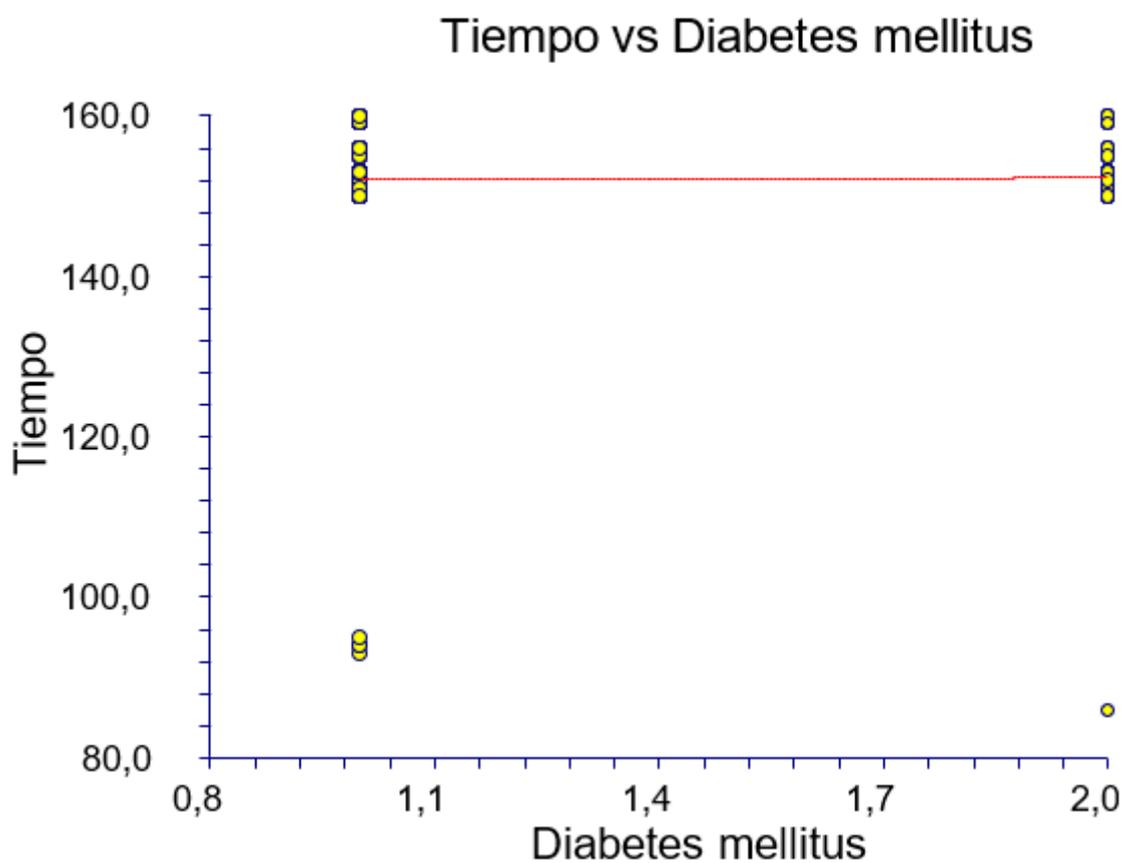


Figura 78. Relación entre el tiempo de seguimiento y la diabetes mellitus posquirúrgica del grupo A.

La figura 79 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la dislipemia posquirúrgica del grupo A. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de dislipemia. Pendiente -1.6089, correlación -0.0657, coeficiente de variación 0.0792.

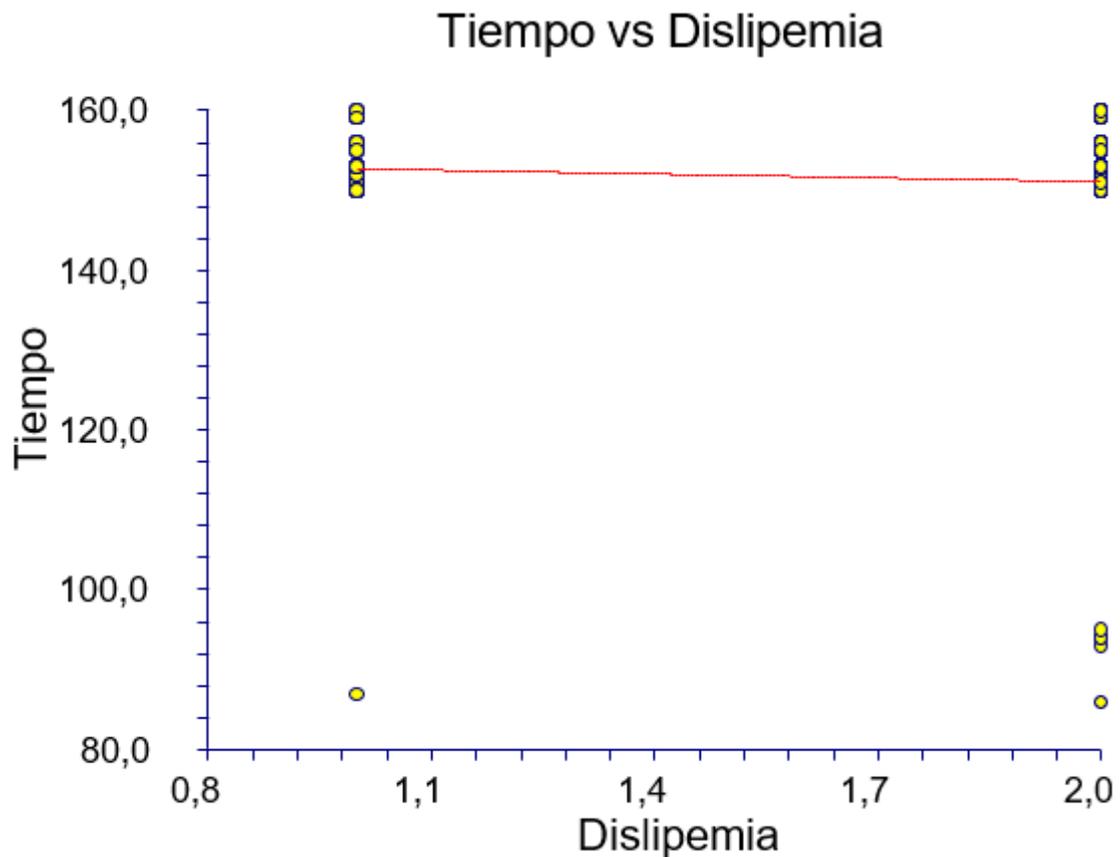


Figura 79. Relación entre el tiempo de seguimiento y la dislipemia posquirúrgica del grupo A.

La figura 80 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la hepatopatía posquirúrgica del grupo A. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de hepatopatía. Pendiente -0.7511, correlación -0.253, coeficiente de variación 0.0862.

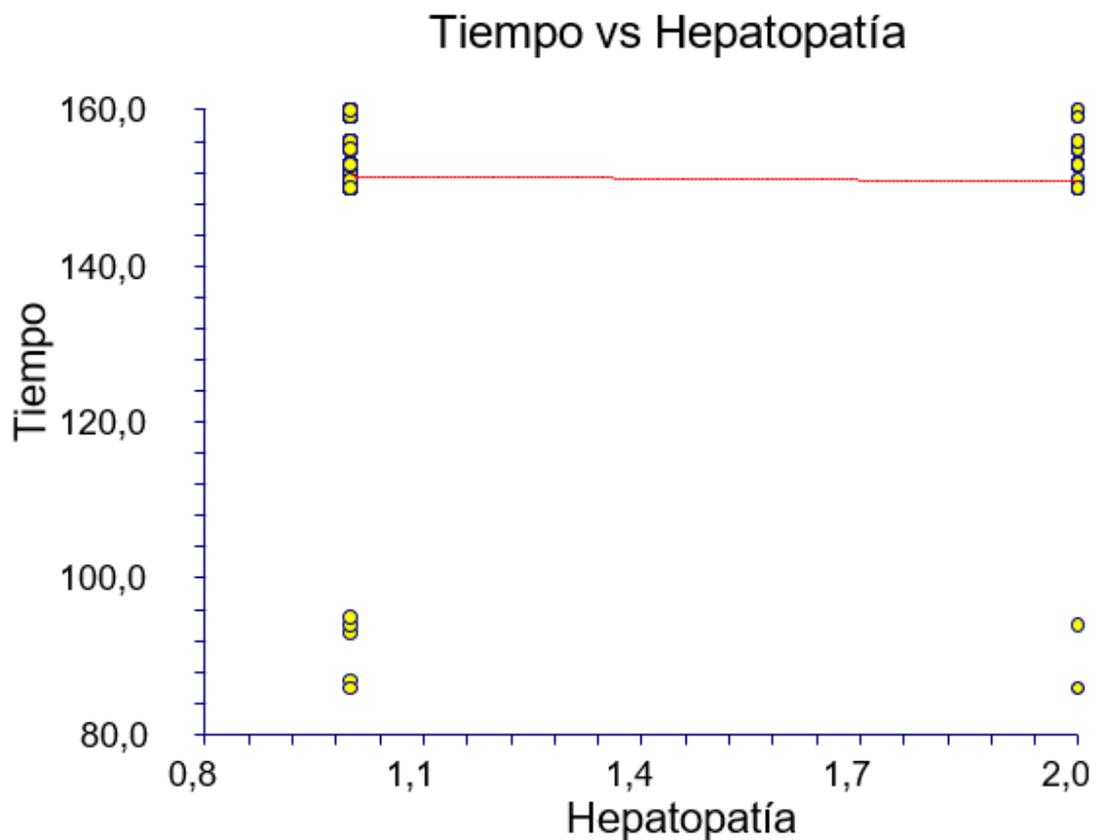


Figura 80. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hepatopatía posquirúrgica del grupo A.

La figura 81 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la hiperuricemia posquirúrgica del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de hiperuricemia. Pendiente 1.3342, correlación 0.0377, coeficiente de variación 0.0910.

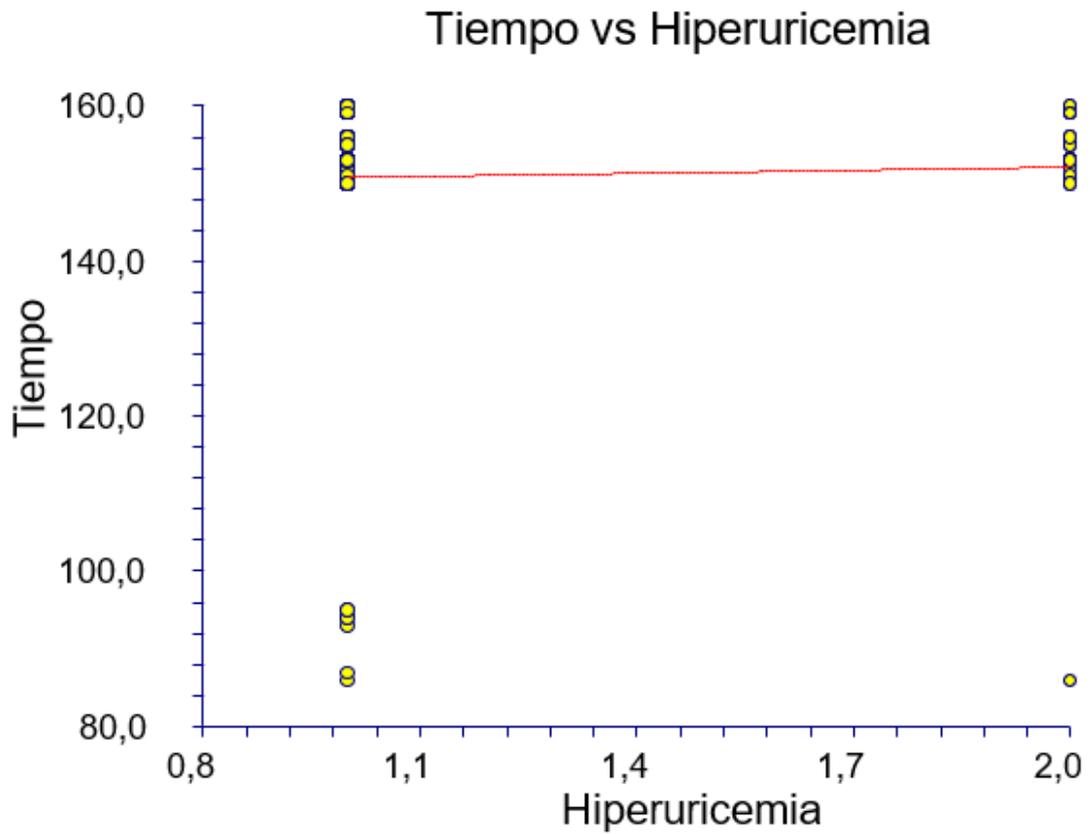


Figura 81. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hiperuricemia posquirúrgica del grupo A.

La figura 82 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la incontinencia urinaria posquirúrgica del grupo A. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de incontinencia urinaria. Pendiente -2.3665, correlación -0.0795, coeficiente de variación -0.0954.

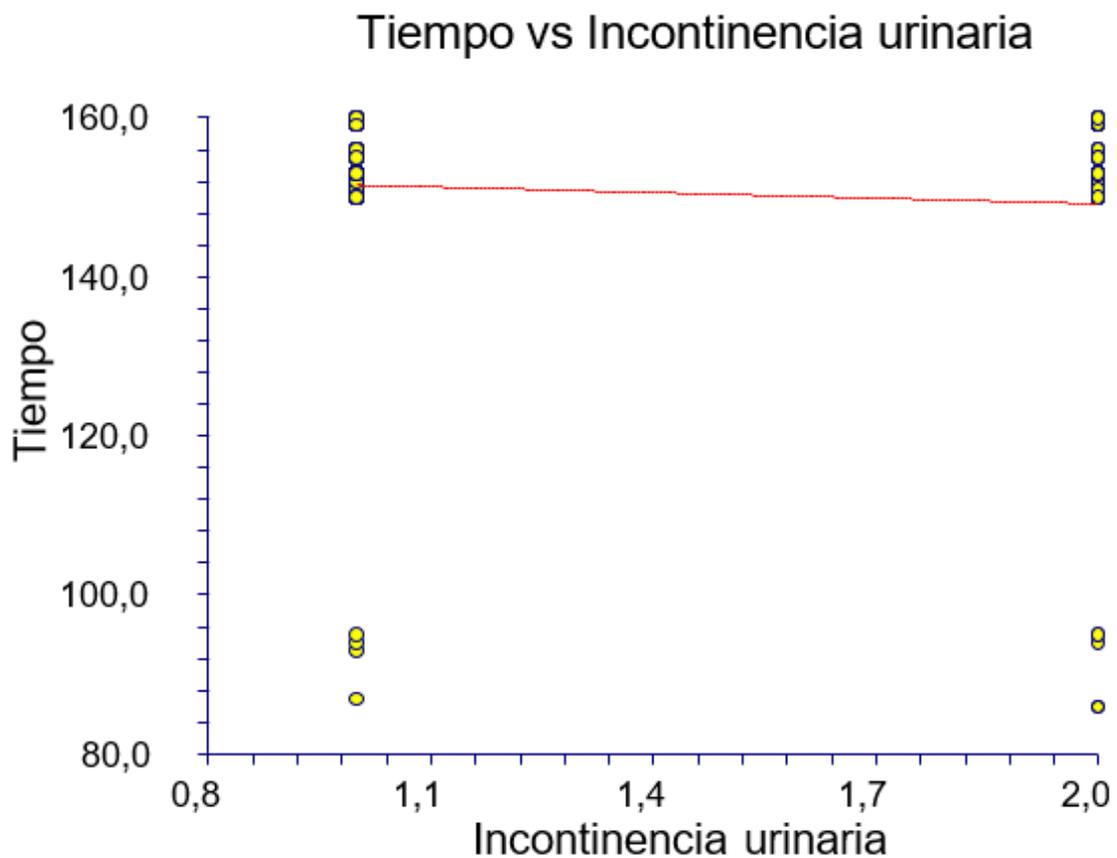


Figura 82. Relación entre el tiempo de seguimiento y la incontinencia urinaria posquirúrgica del grupo A.

La figura 83 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la disfunción eréctil posquirúrgica del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de disfunción eréctil. Pendiente 1.9283, correlación 0.1178, coeficiente de variación 0.0998.

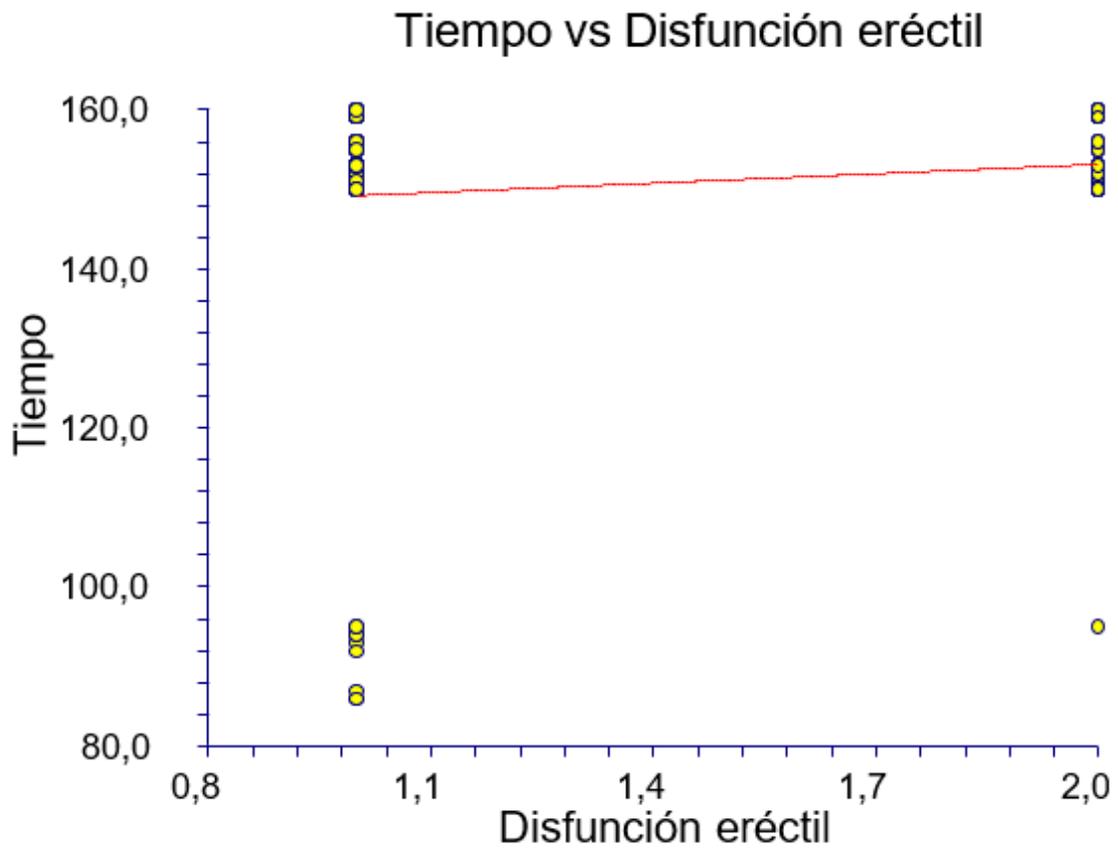


Figura 83. Relación entre el tiempo de seguimiento y la disfunción eréctil posquirúrgica del grupo A.

La figura 84 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento antiagregante posquirúrgico del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es el uso de tratamiento antiagregante. Pendiente 1.5406, correlación 0.0421, coeficiente de variación 0.1048.

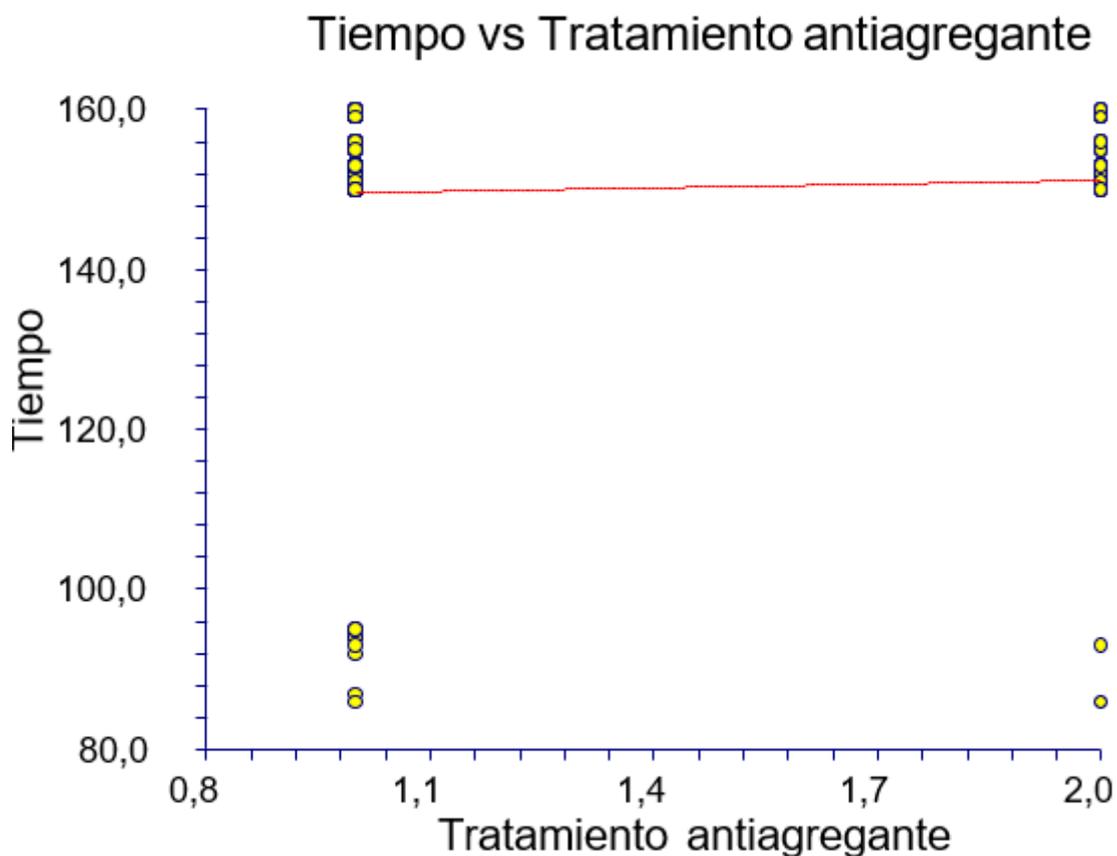


Figura 84. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento antiagregante posquirúrgico del grupo A.

La figura 85 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el alcoholismo posquirúrgico del grupo A. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de alcoholismo. Pendiente -16.3962, correlación -0,4274, coeficiente de variación 0.0989.

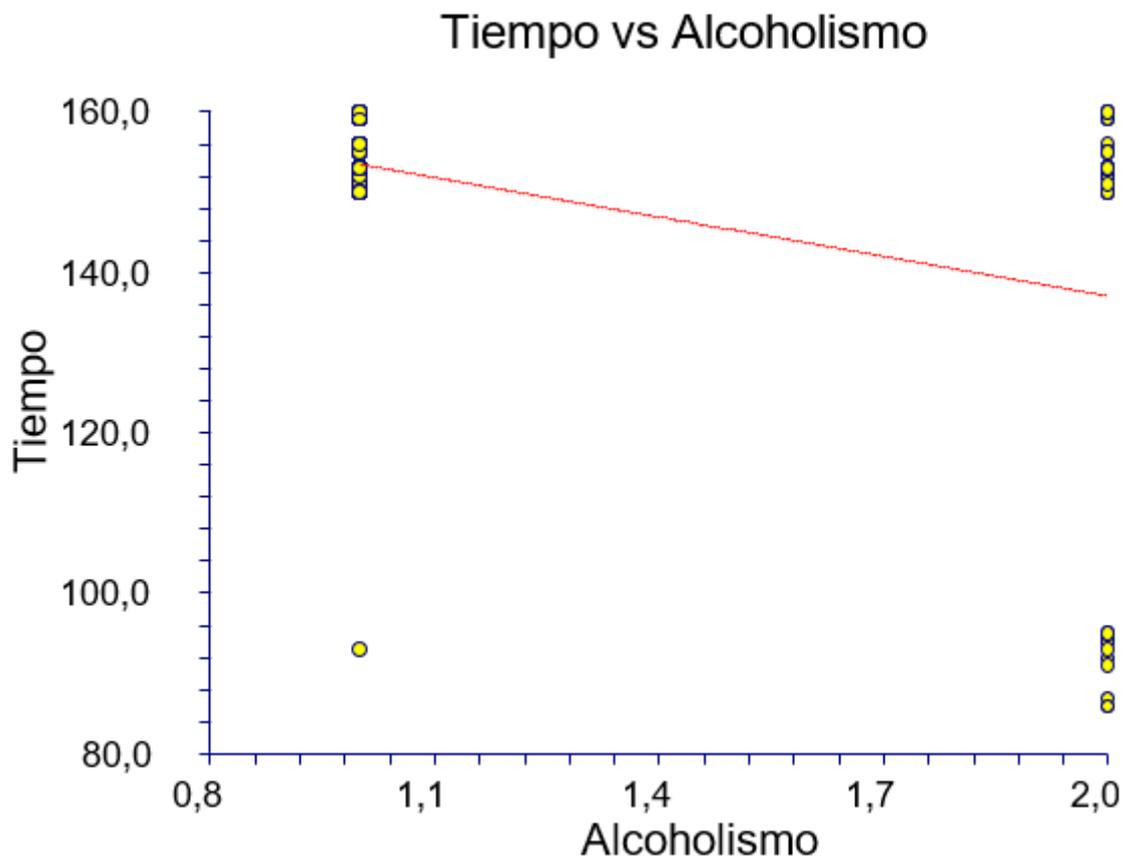


Figura 85. Relación entre el tiempo de seguimiento y el alcoholismo posquirúrgico del grupo A.

La figura 86 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el tabaquismo posquirúrgico del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de tabaquismo. Pendiente 0.1653, correlación 0.0046, coeficiente de variación 0.1142.

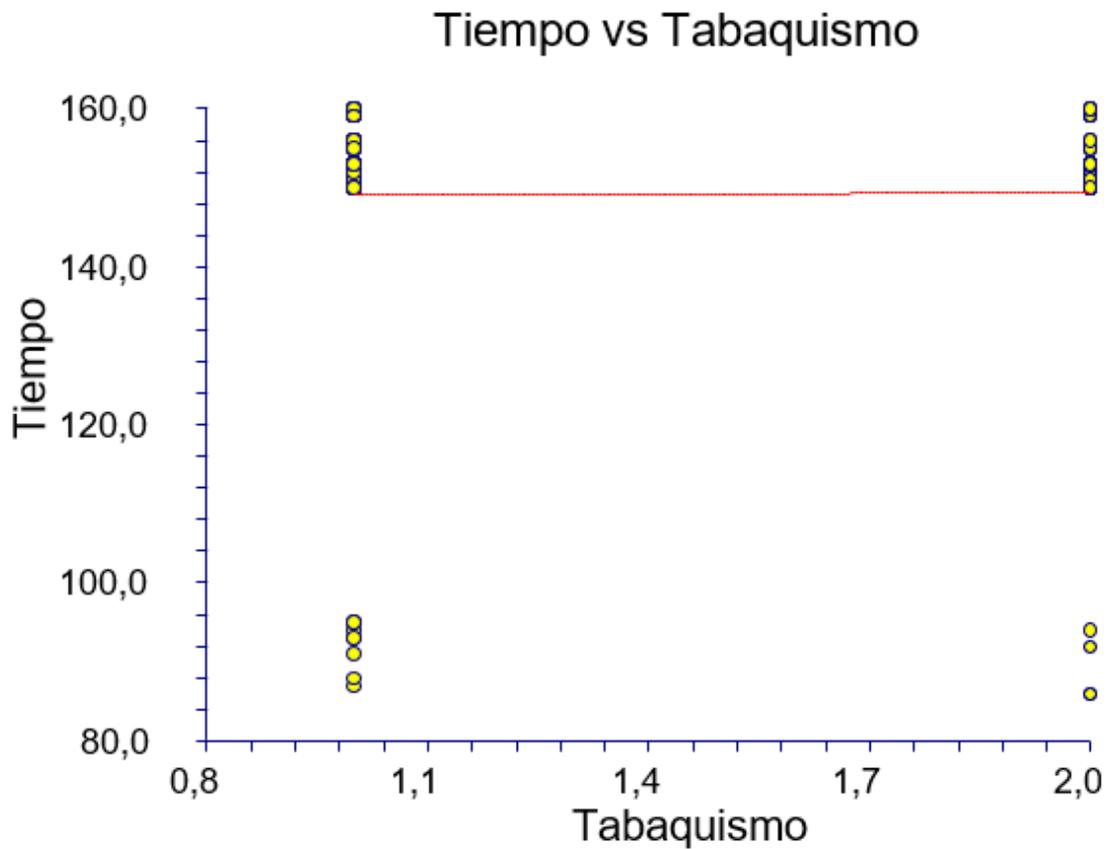


Figura 86. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tabaquismo posquirúrgico del grupo A.

La figura 87 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el extabaquismo posquirúrgico del grupo A. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la presencia de extabaquismo. Pendiente -0.1228 , correlación -0.0028 , coeficiente de variación 0.1190 .

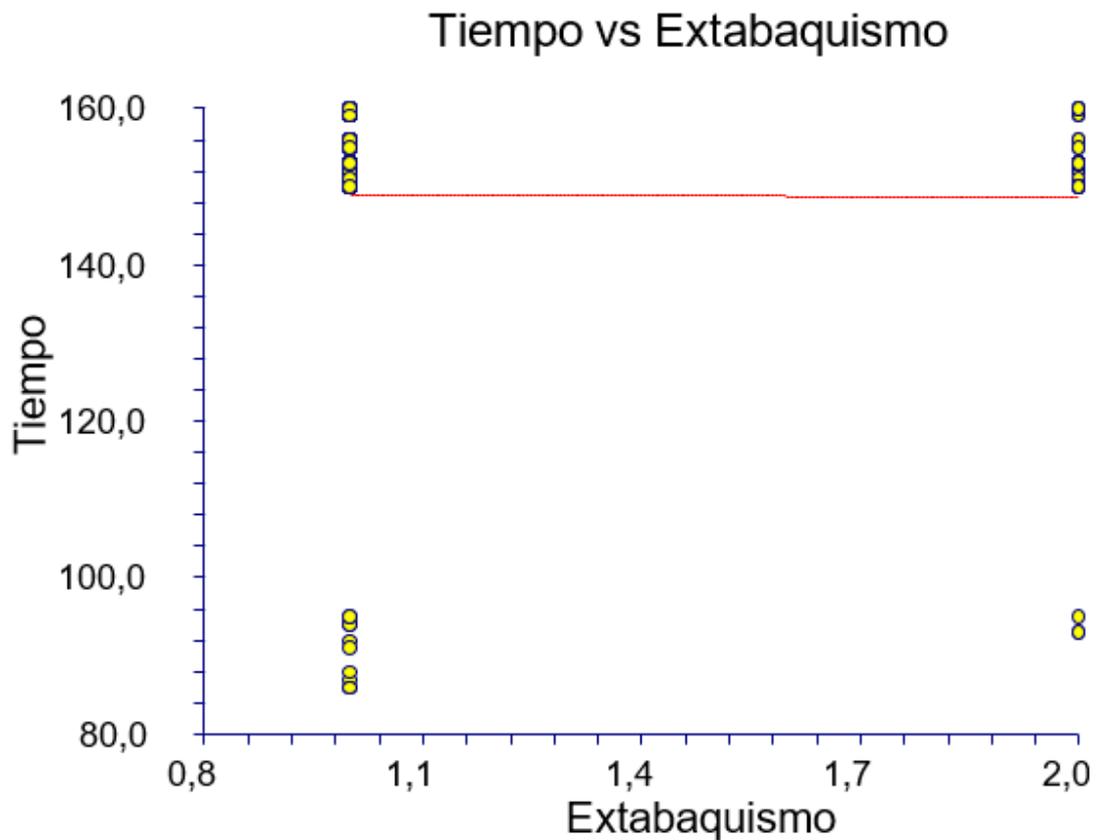


Figura 87. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tabaquismo posquirúrgico del grupo A.

La figura 88 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el cirugía abdominal posquirúrgica del grupo A. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la presencia de cirugía abdominal. Pendiente 1.4990, correlación 0.0352, coeficiente de variación 0.1235.

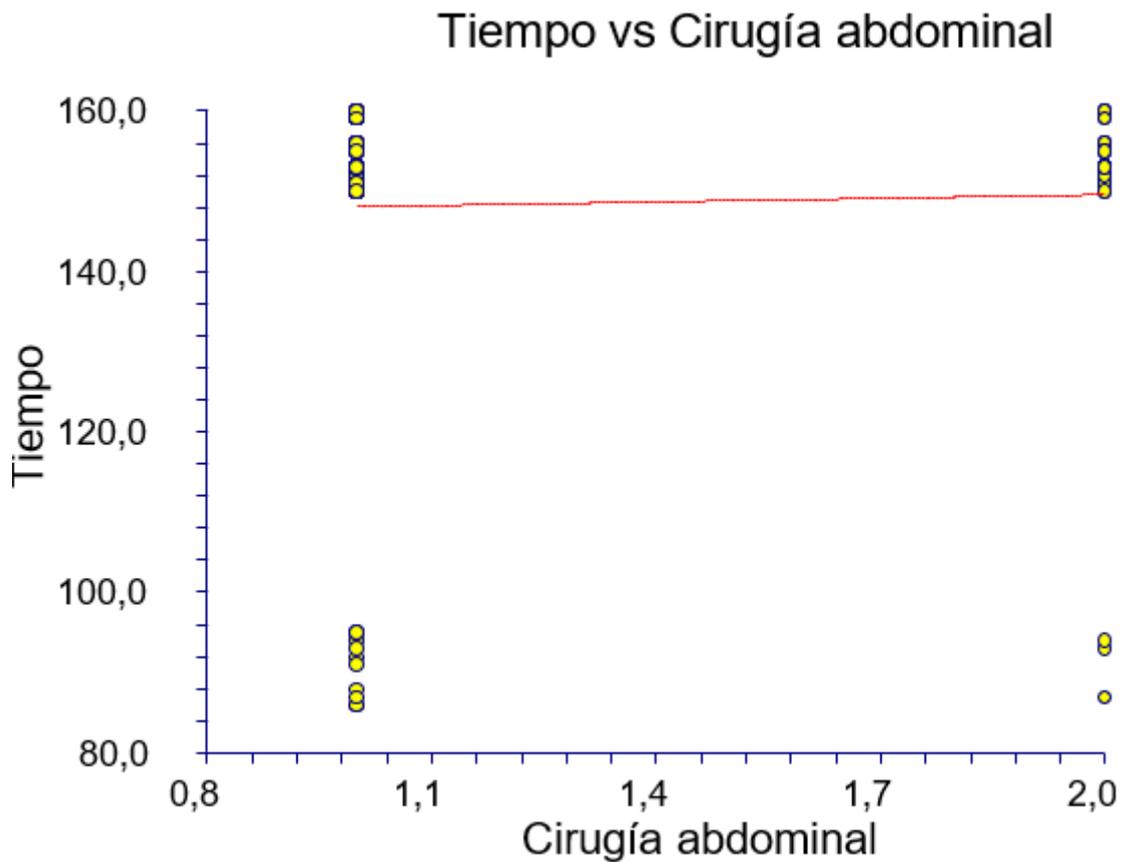


Figura 88. Relación entre el tiempo de seguimiento y la presencia de cirugía abdominal posquirúrgica del grupo A.

La figura 89 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el cirugía pélvica posquirúrgica del grupo A. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la presencia de cirugía pélvica. Pendiente -5.8930, correlación -0.1217, coeficiente de variación 0.1261.

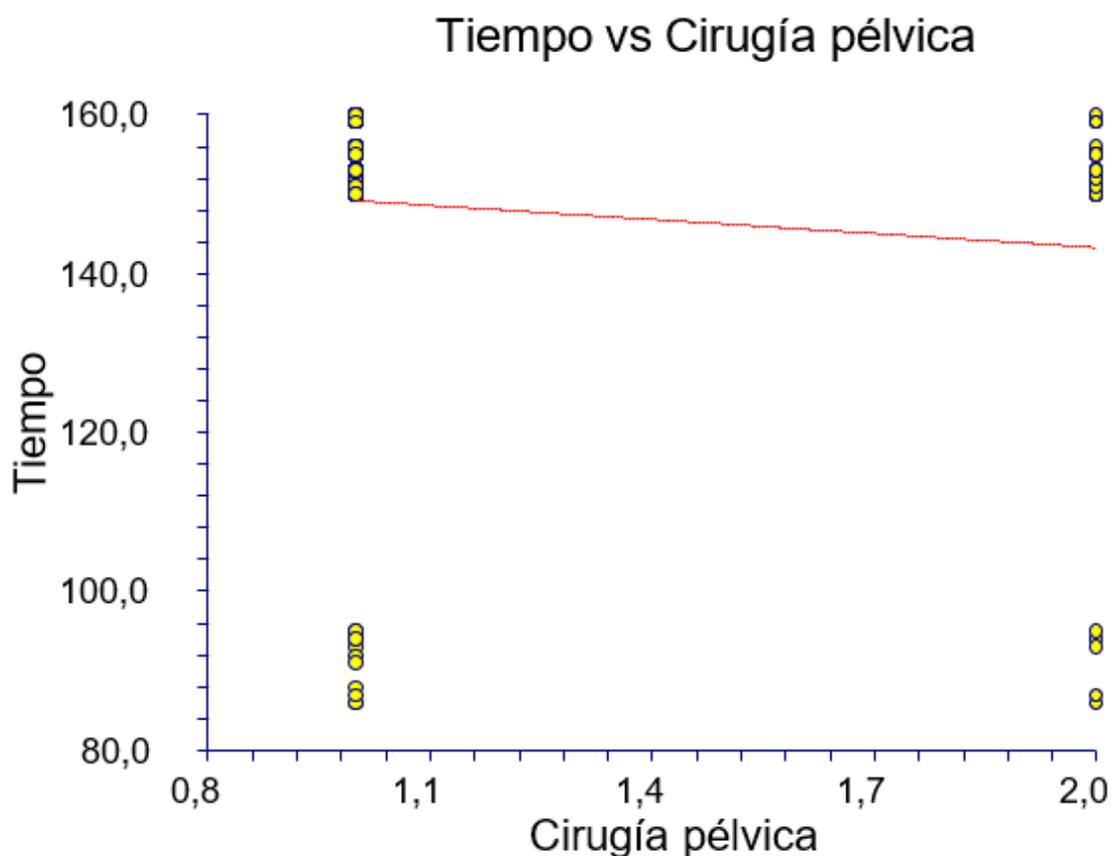


Figura 89. Relación entre el tiempo de seguimiento y la presencia de cirugía pélvica posquirúrgica del grupo A.

9.06. Correlación entre tiempo de seguimiento en meses y diagnósticos secundarios postquirúrgicos del grupo B.

La figura 90 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la depresión posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de depresión. Pendiente 0.8283, correlación 0.0094, coeficiente de variación 0.2534.

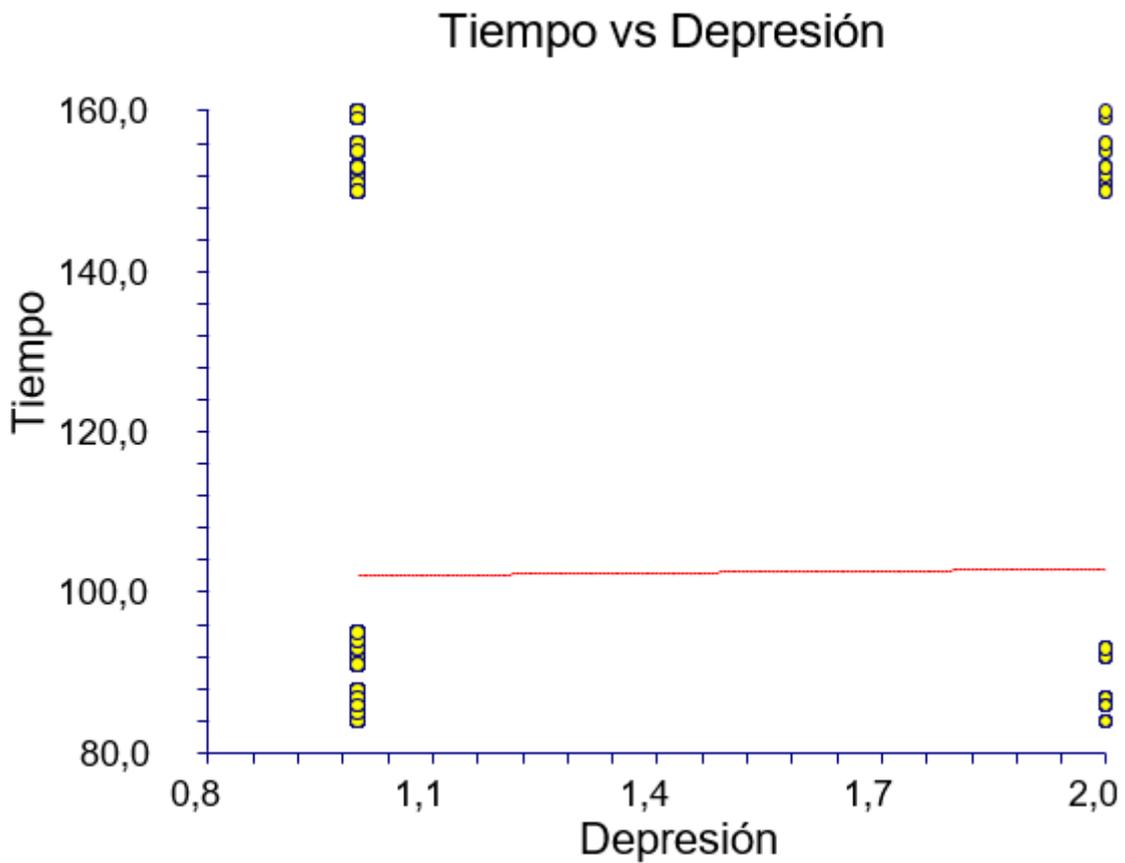


Figura 90. Relación entre el tiempo de seguimiento y la depresión posquirúrgica del grupo B.

La figura 91 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la patología respiratoria posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de patología respiratoria. Pendiente 3.2774, correlación 0.0327, coeficiente de variación 0.2522.

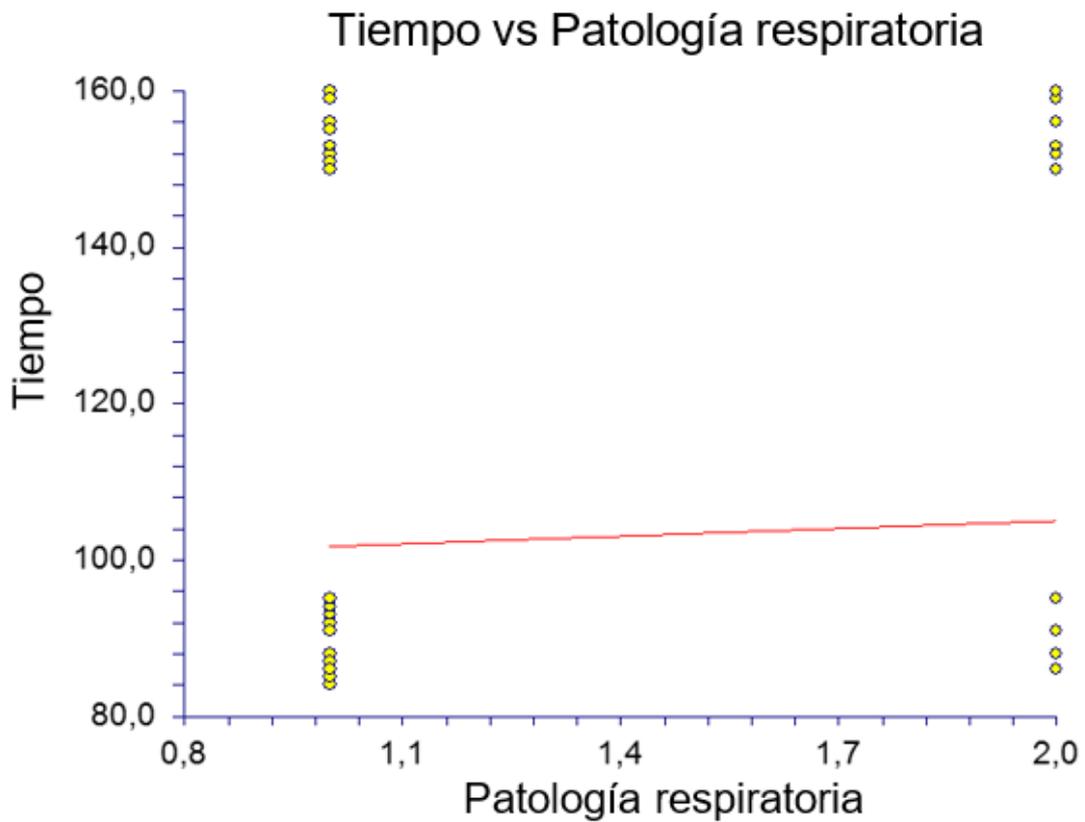


Figura 91. Relación entre el tiempo de seguimiento y la patología respiratoria posquirúrgica del grupo B.

La figura 92 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la cardiopatía isquémica posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de cardiopatía isquémica. Pendiente 0.1756, correlación 0.0025, coeficiente de variación 0.2524.

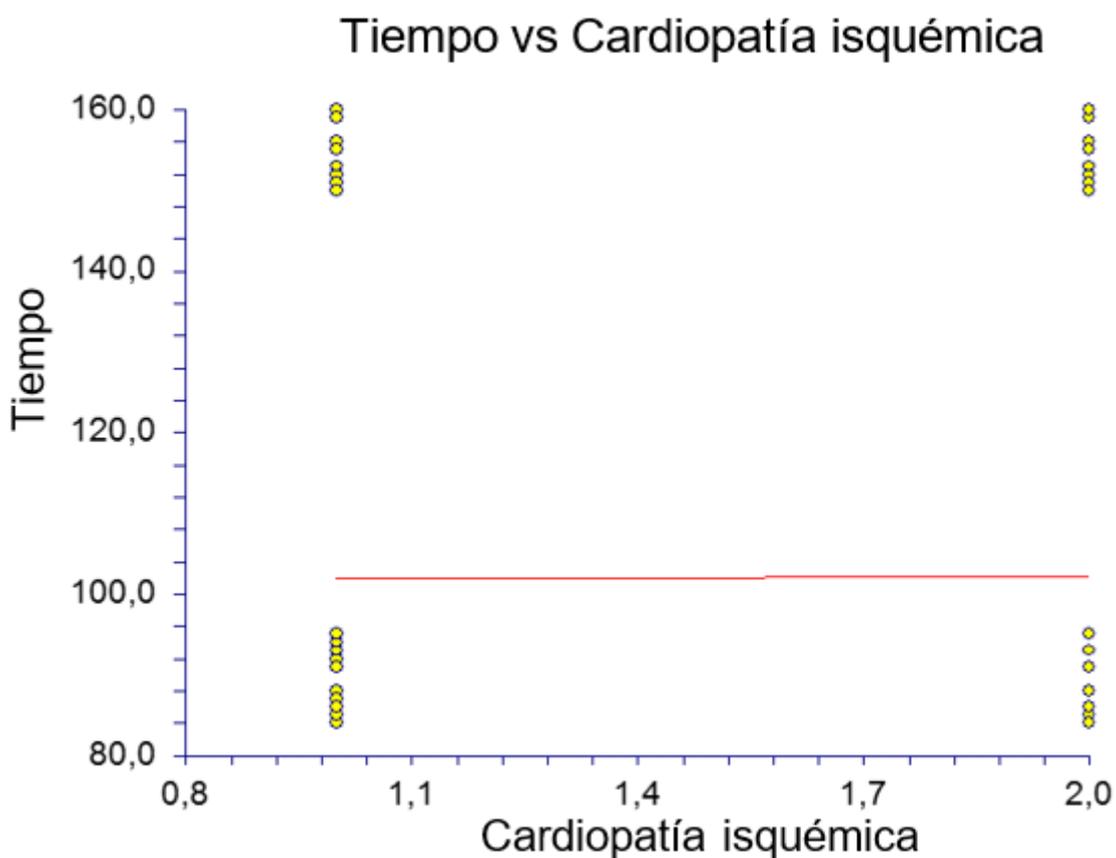


Figura 92. Relación entre el tiempo de seguimiento y la cardiopatía isquémica posquirúrgica del grupo B.

La figura 93 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la hipertensión arterial posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de hipertensión arterial. Pendiente 1.3796, correlación 0.0137, coeficiente de variación 0.2514.

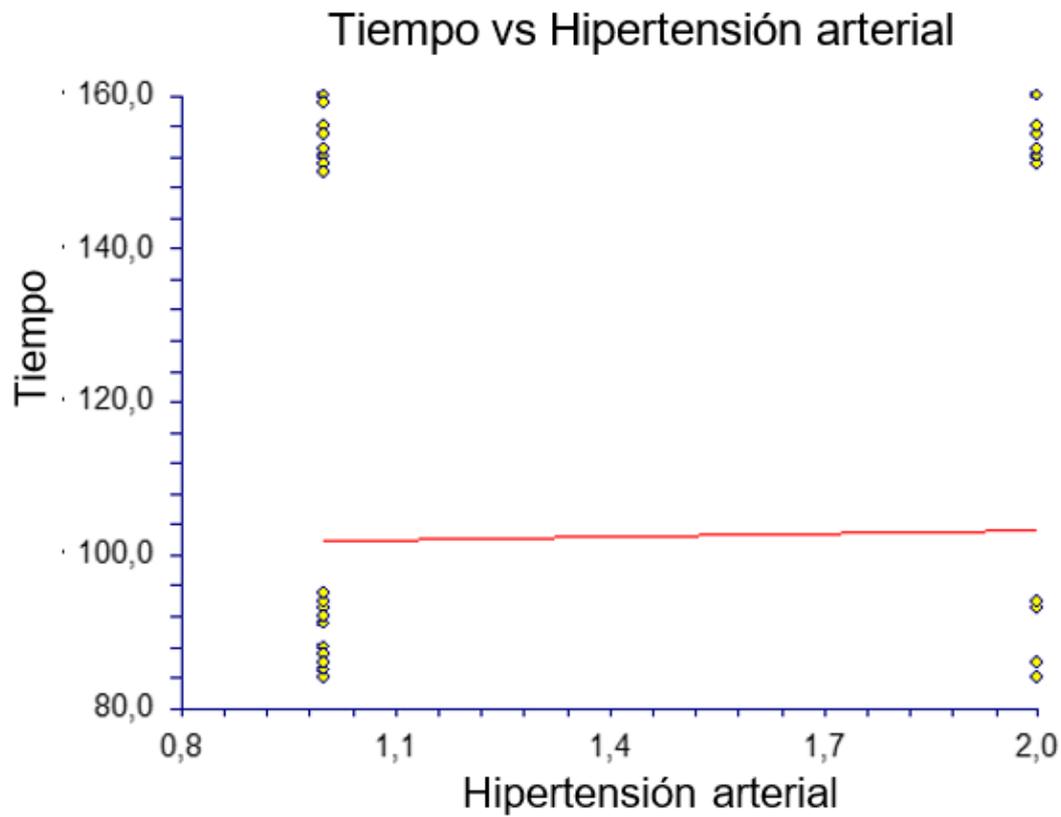


Figura 93. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hipertensión arterial posquirúrgica del grupo B.

La figura 94 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la diabetes mellitus posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de diabetes mellitus. Pendiente 0.3808, correlación 0.0069, coeficiente de variación 0.2514.

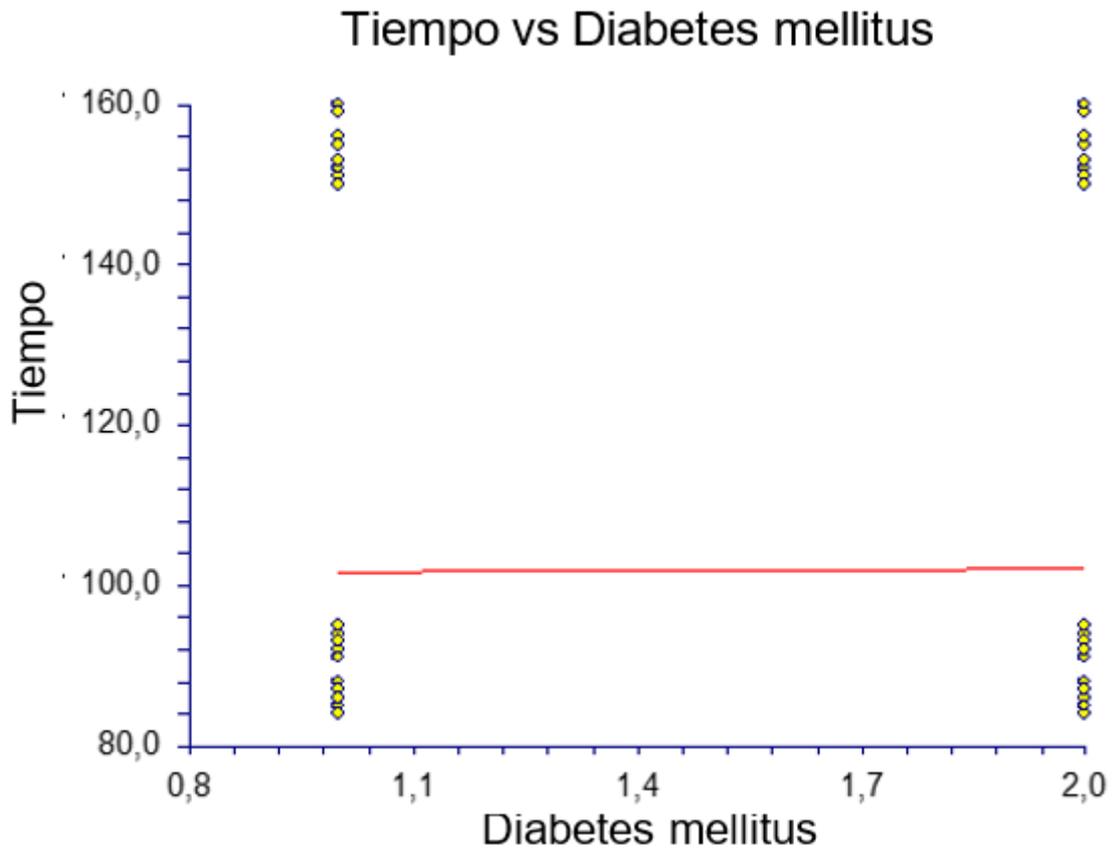


Figura 94. Relación entre el tiempo de seguimiento y la diabetes mellitus posquirúrgica del grupo B.

La figura 95 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la dislipemia posquirúrgica del grupo B. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de dislipemia. Pendiente -0.5073, correlación -0.0039, coeficiente de variación 0.2508.

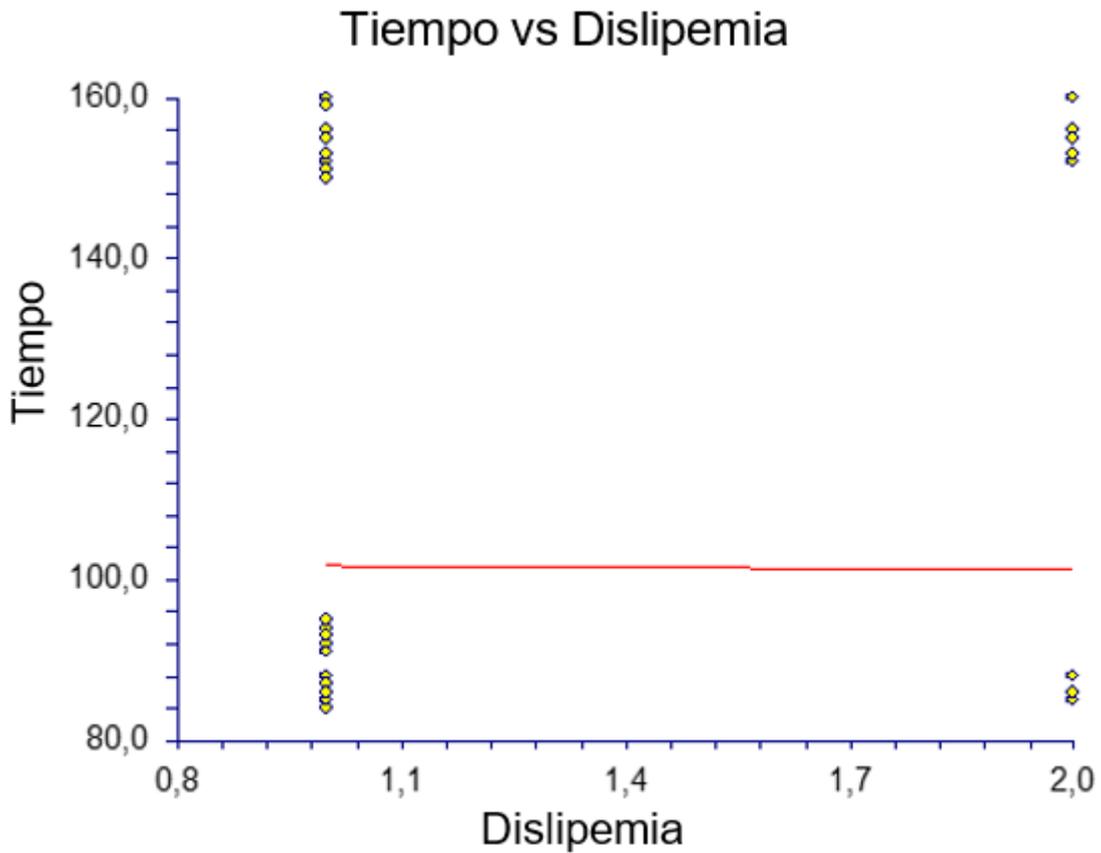


Figura 95. Relación entre el tiempo de seguimiento y la dislipemia posquirúrgica del grupo B.

La figura 96 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la hepatopatía posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de hepatopatía. Pendiente 1.9623, correlación 0.0196, coeficiente de variación 0.2504.

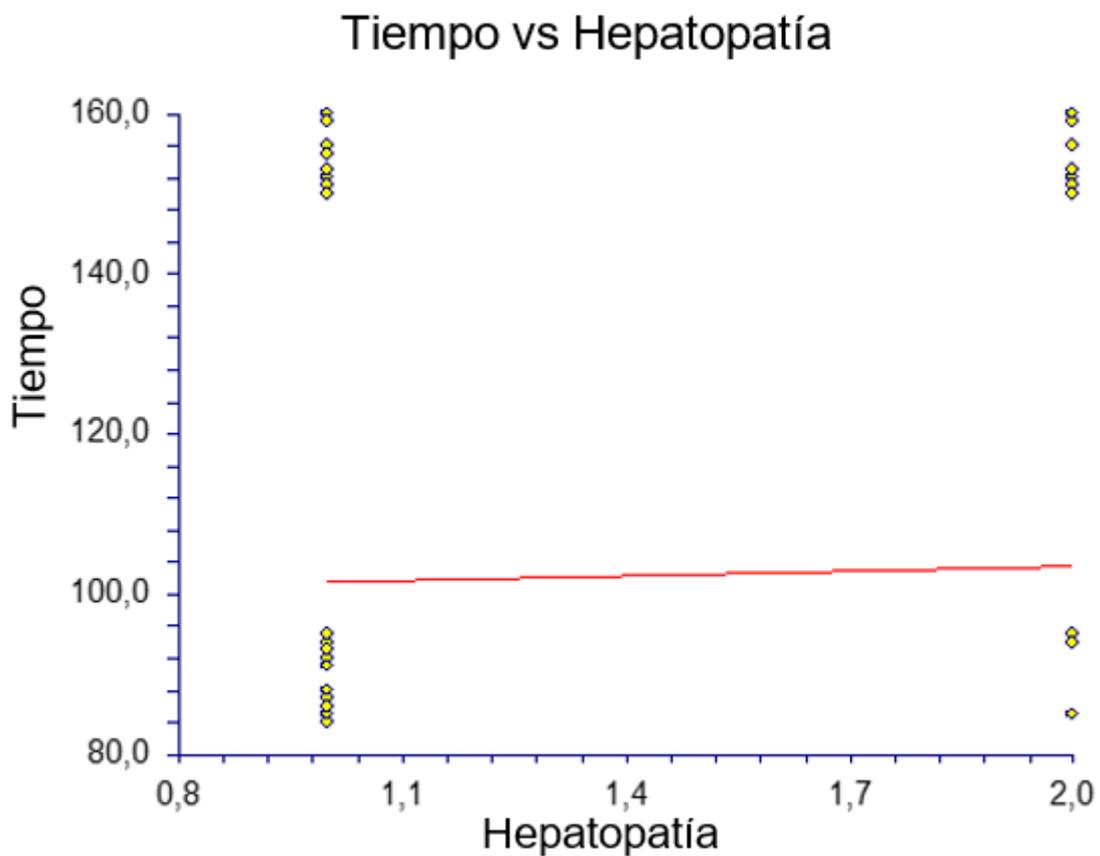


Figura 96. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hepatopatía posquirúrgica del grupo B.

La figura 97 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la hiperuricemia posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de hiperuricemia. Pendiente 0.3815, correlación 0.0030, coeficiente de variación 0.2501.

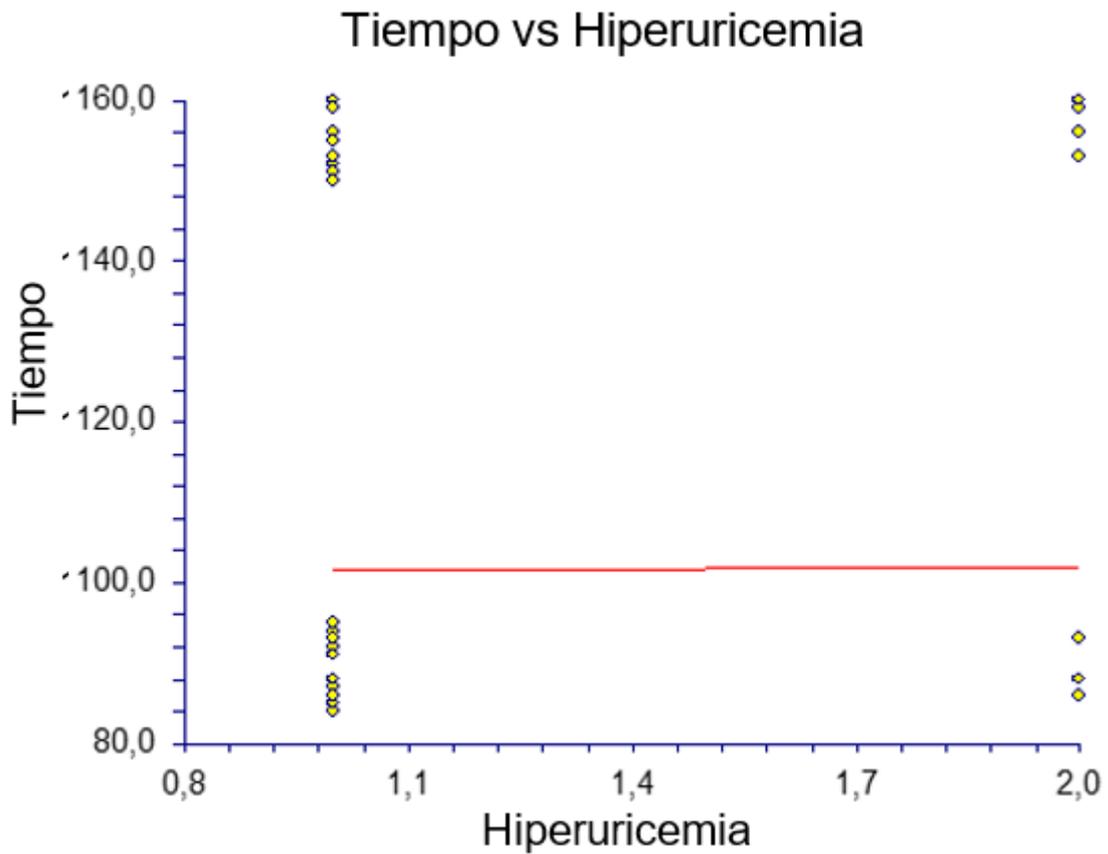


Figura 97. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hiperuricemia posquirúrgica del grupo B.

La figura 98 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la incontinencia urinaria posquirúrgica del grupo B. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de incontinencia urinaria. Pendiente -1.5887, correlación -0.0313, coeficiente de variación 0.2496.

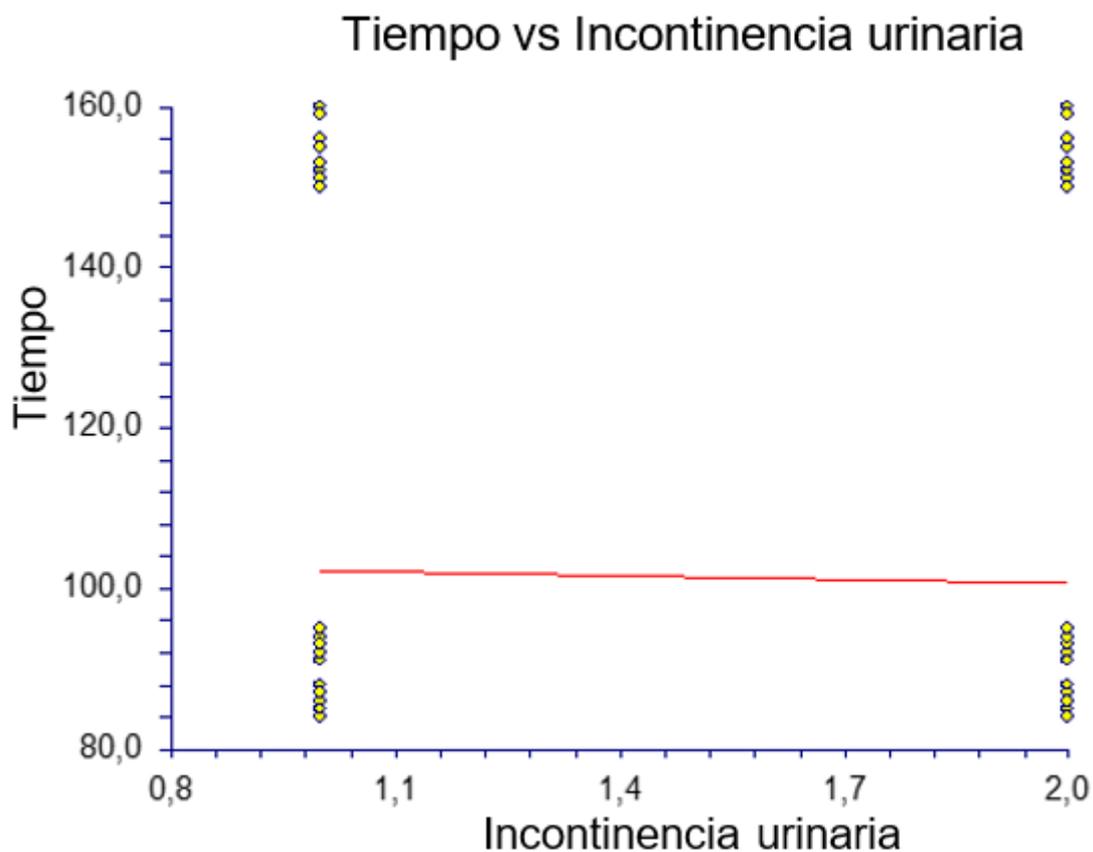


Figura 98. Relación entre el tiempo de seguimiento y la incontinencia urinaria posquirúrgica del grupo B.

La figura 99 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y la disfunción eréctil posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de disfunción eréctil. Pendiente 0.8048, correlación 0.0063, coeficiente de variación 0.2493.

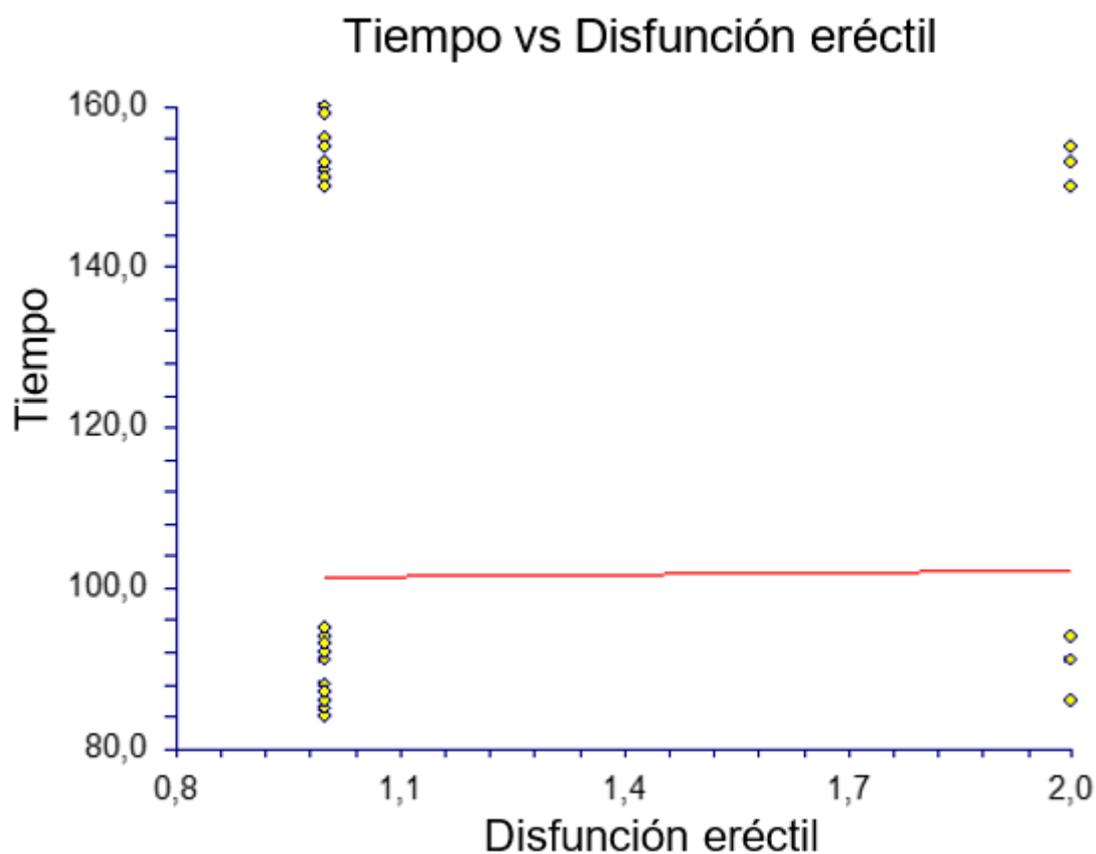


Figura 99. Relación entre el tiempo de seguimiento y la disfunción eréctil posquirúrgica del grupo B.

La figura 100 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento antiagregante posquirúrgico del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la presencia de tratamiento antiagregante. Pendiente 0.7018, correlación 0.0100, coeficiente de variación 0.2488.

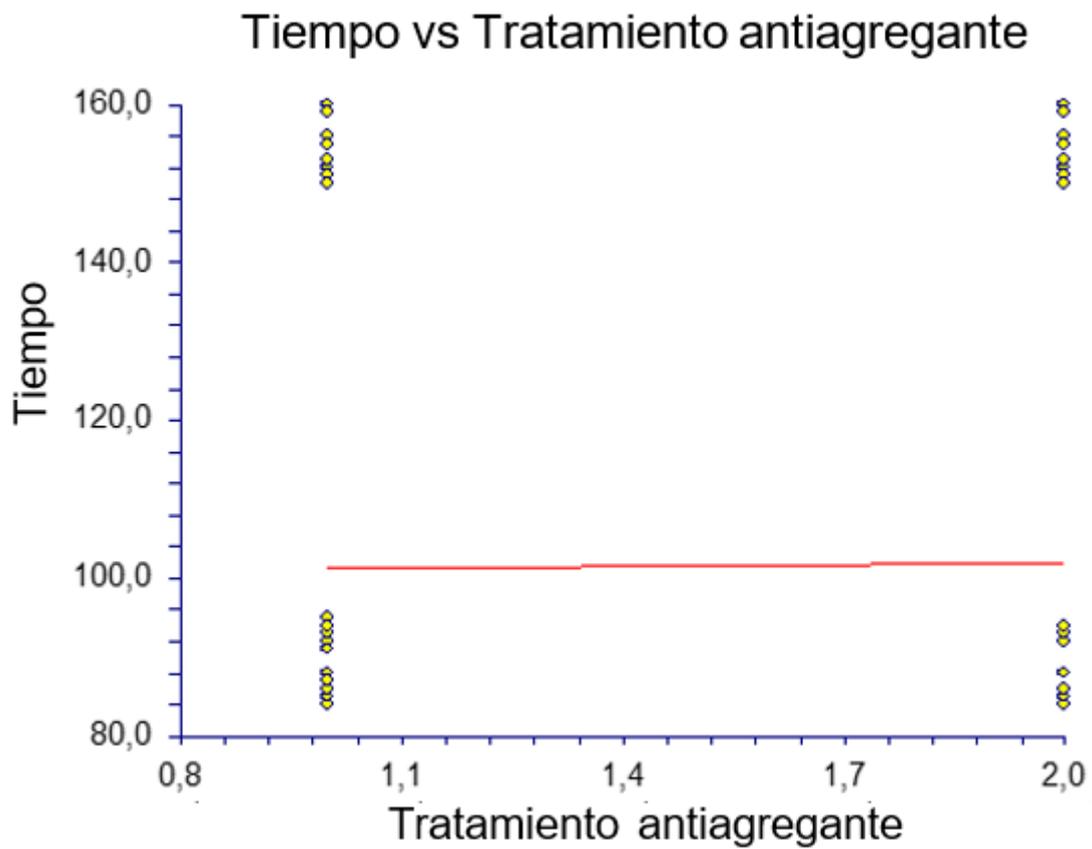


Figura 100. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento antiagregante posquirúrgico del grupo B.

La figura 101 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el alcoholismo posquirúrgico del grupo B. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de alcoholismo. Pendiente -3.4520, correlación -0.0268, coeficiente de variación 0.2484 .

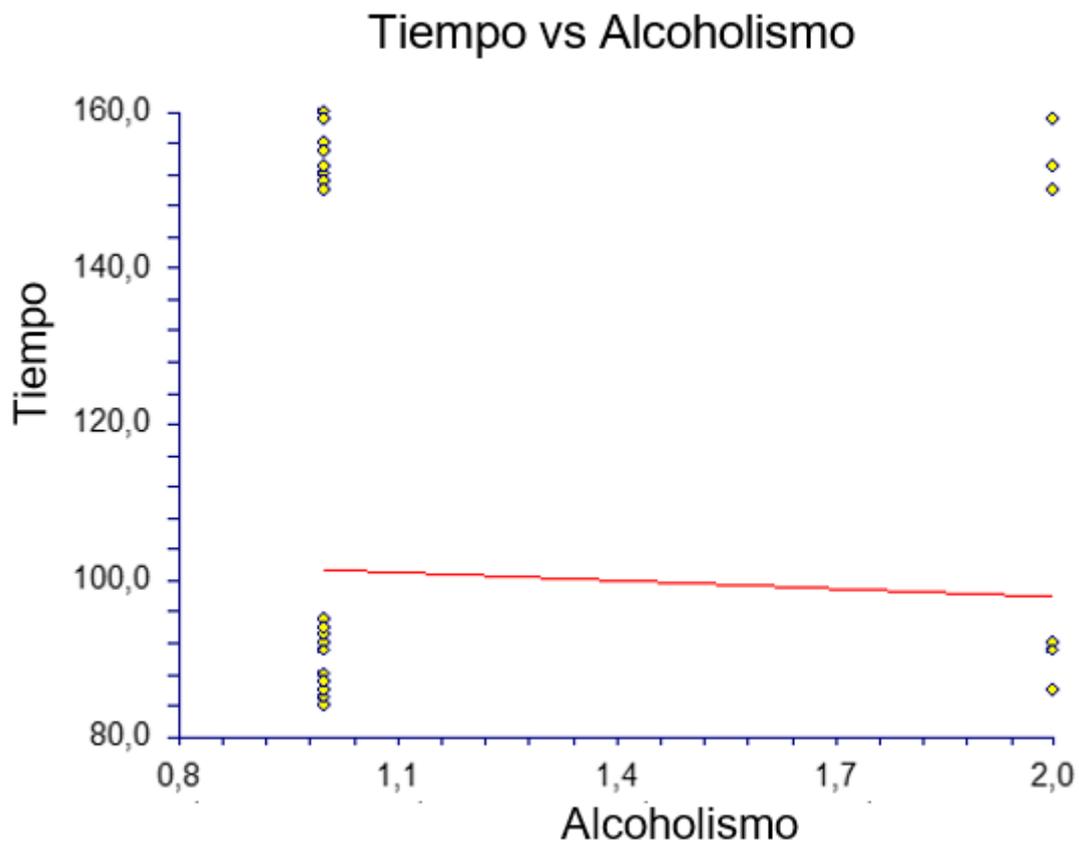


Figura 101. Relación entre el tiempo de seguimiento y el alcoholismo posquirúrgico del grupo B.

La figura 102 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el tabaquismo posquirúrgico del grupo B. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de tabaquismo. Pendiente -3.2579, correlación -0.0215, coeficiente de variación 0.2480.

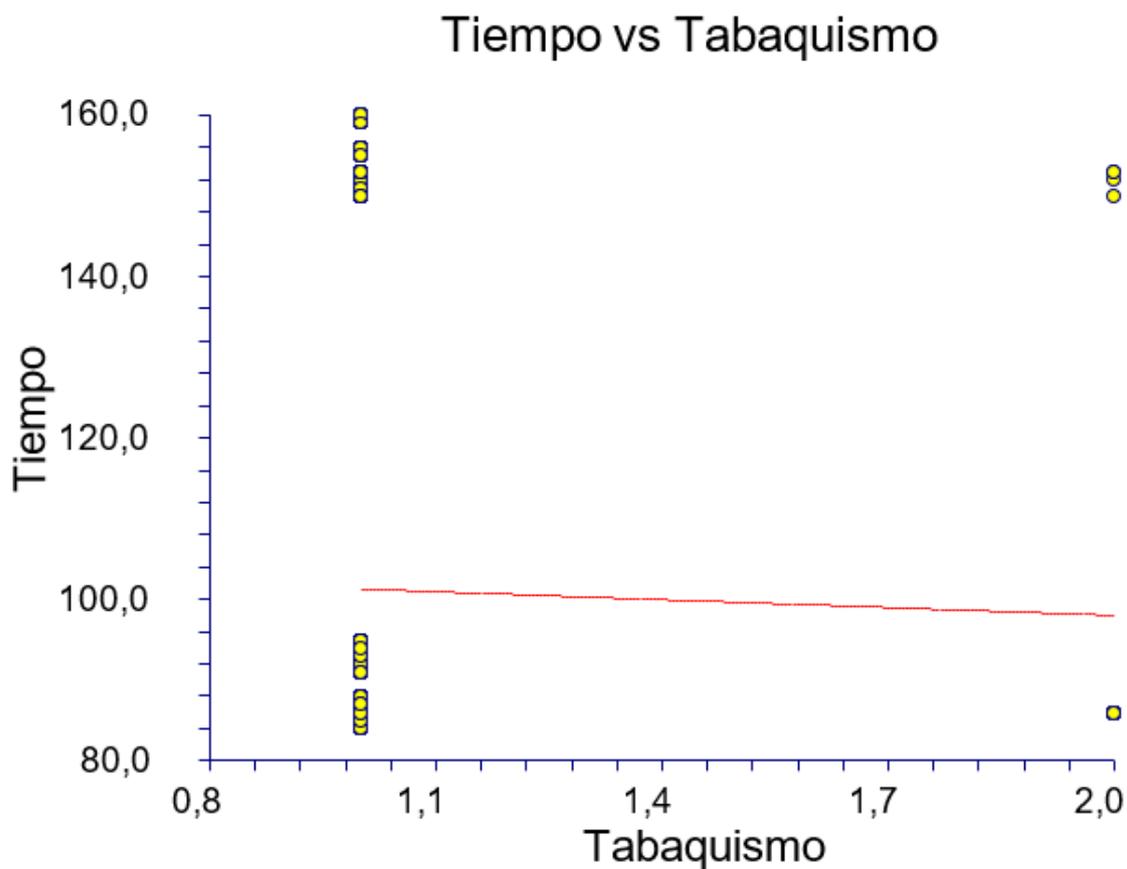


Figura 102. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tabaquismo posquirúrgico del grupo B.

La figura 103 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el extabaquismo posquirúrgico del grupo B. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la presencia de extabaquismo. Pendiente 0.3588, correlación -0.0215, coeficiente de variación 0.2480.

Tiempo vs Extabaquismo

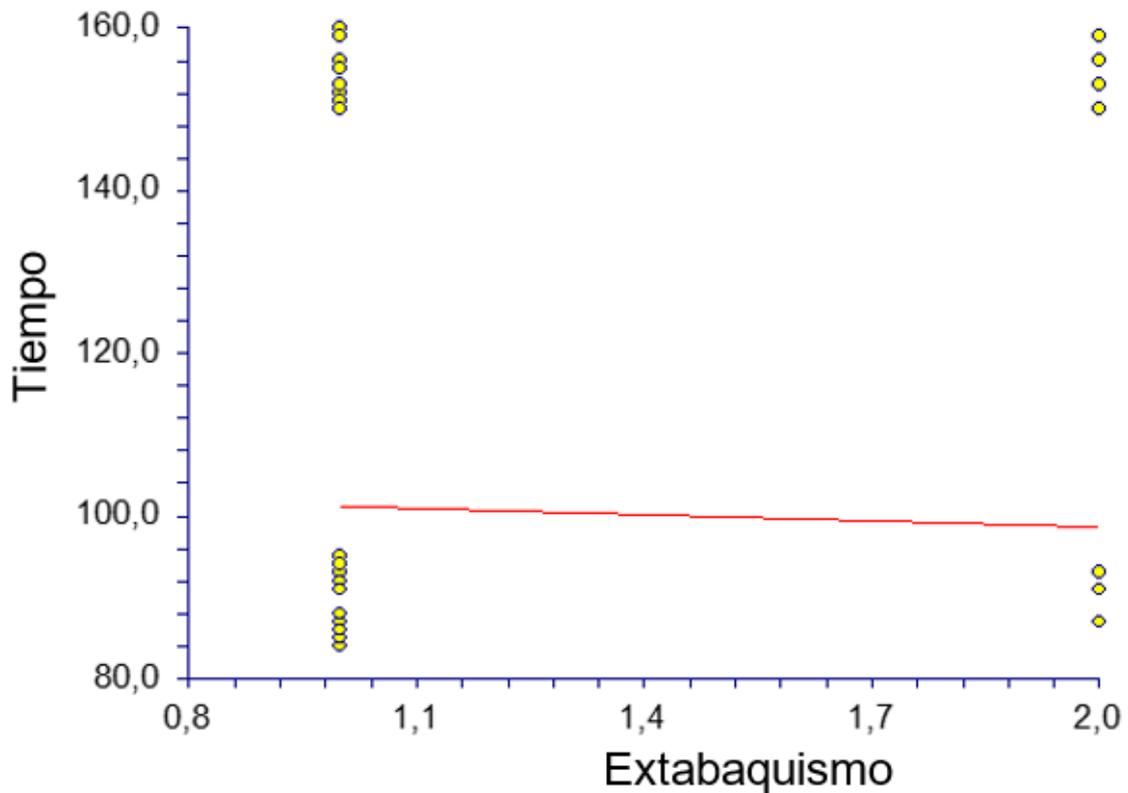


Figura 103. Relación entre el tiempo de seguimiento y el extabaquismo posquirúrgico del grupo B.

La figura 104 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el cirugía abdominal posquirúrgica del grupo B. La tendencia es negativa, a menor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de cirugía abdominal. Pendiente -0.3588, correlación -0.0060, coeficiente de variación 0.2470.

Tiempo vs Cirugía abdominal

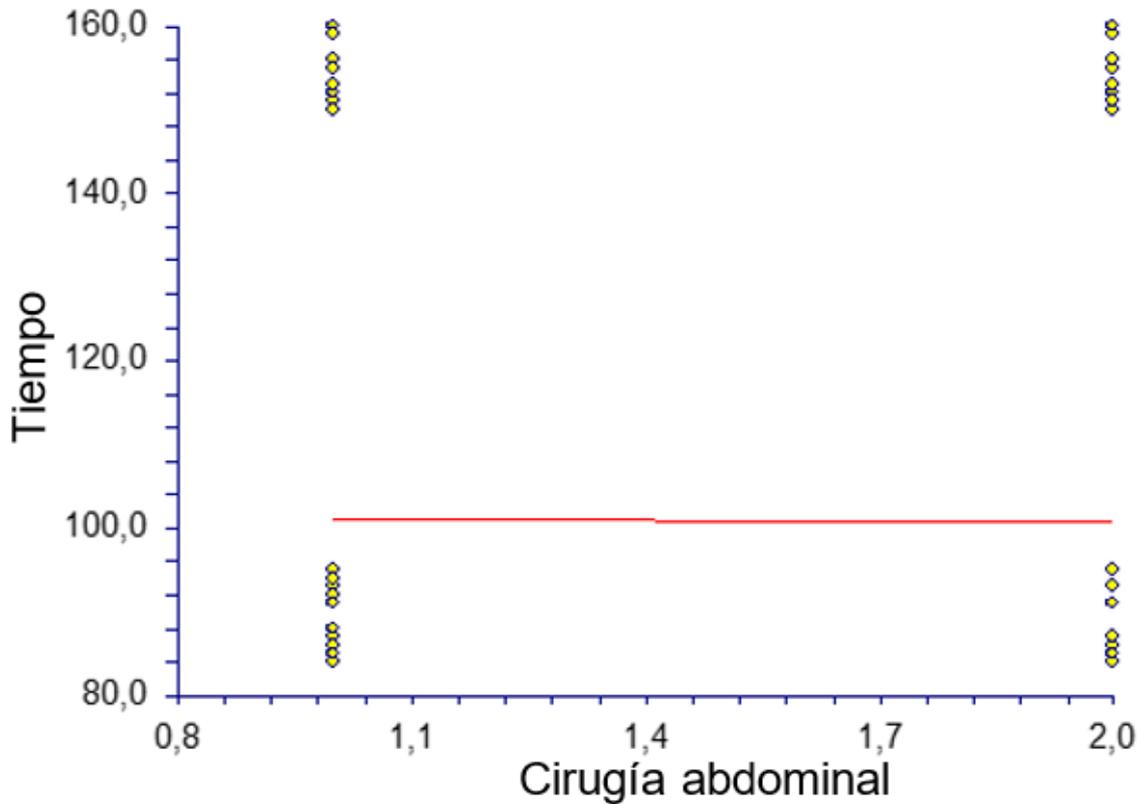


Figura 104. Relación entre el tiempo de seguimiento y la presencia de cirugía abdominal posquirúrgica del grupo B.

La figura 105 muestra la correlación entre el tiempo de seguimiento y el cirugía pélvica posquirúrgica del grupo B. La tendencia es positiva, a mayor tiempo de seguimiento mayor es la aparición de cirugía pélvica. Pendiente 1.7857, correlación 0.0164, coeficiente de variación 0.2465.

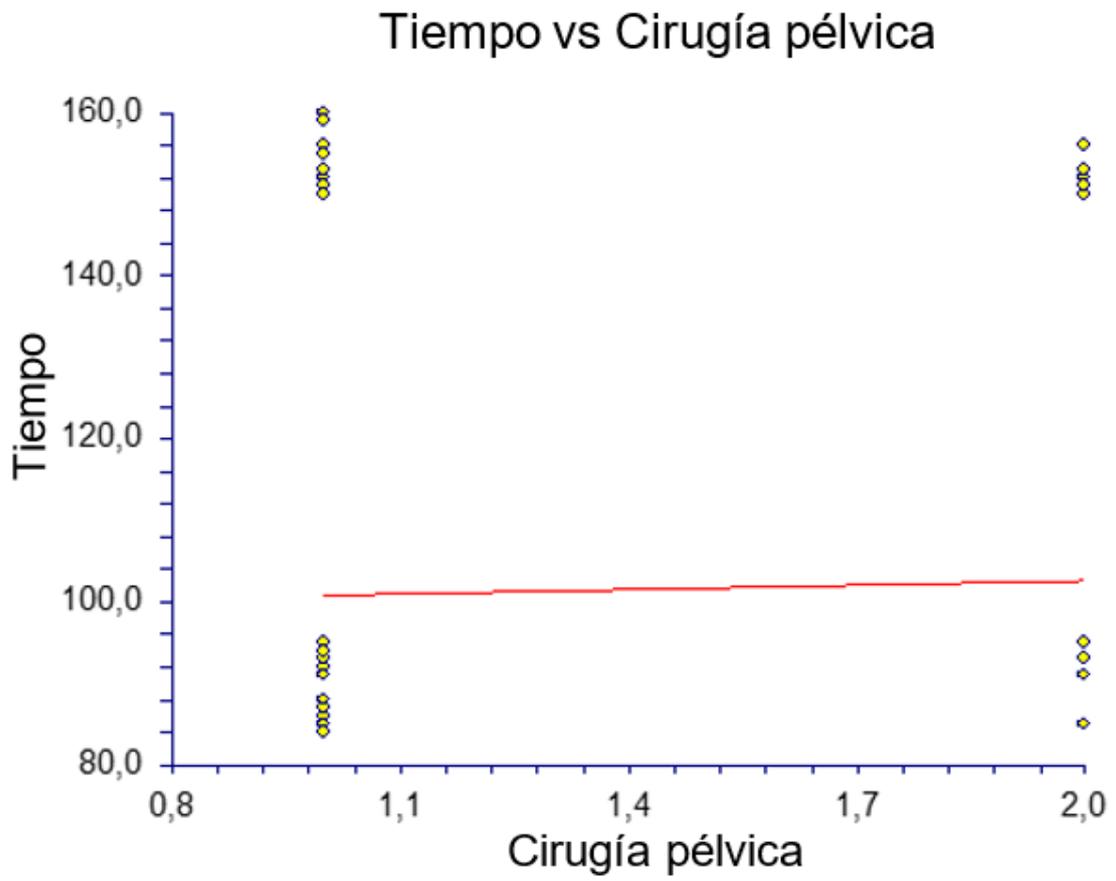


Figura 105. Relación entre el tiempo de seguimiento y la presencia cirugía pélvica posquirúrgica del grupo B.

V.DISCUSION

La **edad** fue inferior en el grupo B (63.41 años, SD 5.73, mediana 64, rango 45-72), es decir el grupo que no recibió hormonoterapia después de la prostatectomía radical, respecto a GA (media 68.94, SD 10.72, mediana, 65.5, rango 52-90) ($p=0.000001$). Hay que señalar que este análisis de la edad se realiza de una forma transversal el 1 de diciembre de 2016, de ahí que exista un rango amplio en GA.

En nuestro estudio hemos encontrado que la media de edades es más joven en GB respecto a GA y esto puede correlacionarse a que la PR es un procedimiento que se hace en pacientes más jóvenes y con mayor esperanza de vida. Este dato es crucial y nos ha llevado a la estratificación de cada diagnóstico secundario y factor de riesgo relacionado con el aumento de la edad, dado que una edad más elevada podría asociarse a mayores complicaciones y actuar como sesgo de confusión en el estudio.

El **índice de masa corporal** fue inferior en el grupo GA (media 26.83, SD 3.41, mediana 27, rango 22-33), respecto a GB (28.53, SD 4.13, mediana 27.66, rango 19-46.48) ($p=0.000031$).

Es decir, el índice de masa corporal fue más bajo en los pacientes que recibieron hormonoterapia después de la prostatectomía radical.

Estos resultados son dudosos, puesto que verificamos que el grupo de los pacientes tratados con hormonoterapia tiene un IMC medio inferior al de los tratados mediante PR. Anteriormente se ha mencionado que el tratamiento con antiandrógenos puede estar involucrado en el desarrollo de síndrome metabólico (Van Hemelrijck, Adolffson et al. 2010), y que este se trata de una serie de desordenes y anormalidades metabólicas que en conjunto son considerados factor de riesgo para desarrollar DM y enfermedad cardiovascular (Lizarzaburu Robles Juan Carlos. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. An. Fac. med. [Internet]. 2013 Oct [citado 2018 Mayo 02]; 74(4): 315-320. Disponible en:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009&lng=es)

[55832013000400009&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009&lng=es)). Una de las condiciones necesarias para diagnosticarse este síndrome es la presencia de obesidad abdominal, lo que debería reflejarse en un aumento del peso corporal y consecuentemente en un aumento del IMC, hecho que no se encuentra reflejado en el estudio. Sin embargo, hay que tener en cuenta algunos factores que pueden ser importantes respecto a la análisis de estos datos. En primer lugar, debemos tener en cuenta que el IMC medio de GB tiene un rango mucho más amplio que el

calculado para GA, lo que podría justificar esta discrepancia en los resultados. Aparte de esto, debemos considerar que el IMC corresponde a un índice que apenas depende de la altura y del PC, sin tener en cuenta la proporción de masa gorda y masa magra. Es importante tener en cuenta que los pacientes oncológicos, especialmente los que están en estadios más avanzados de la enfermedad, suelen perder bastante peso principalmente a coste de masa magra (Sotelo González Silvia, Sánchez Sobrino Paula, Carrasco Álvarez Juan Antonio, González Villarroel Paula, Páramo Fernández Concepción. Parámetros antropométricos en la evaluación de la malnutrición en pacientes oncológicos hospitalizados: utilidad del índice de masa corporal y del porcentaje de pérdida de peso. Nutr. Hosp. [Internet]. 2013 Jun [citado 2018 Mayo 02]; 28(3): 965-968. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000300057&lng=es. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6369>.) y que nuestro muestreo de GA contiene pacientes en un estadio más avanzados que los de GB, lo que demuestra que el cálculo del IMC no es la medida ideal para verificar la presencia de obesidad en nuestro muestreo.

El PSA fue inferior en el grupo GB (media 8.54, SD 4.19, mediana 7.13, rango 3.1-22.5) frente a GA (media 10.93, SD 2.73, mediana 11.2, rango 7.83-16.04) ($p=0.000001$). Es decir, el grupo que no recibió hormonoterapia después de la prostatectomía radical tuvo PSA menor.

Respecto a la relación del PSA con la supervivencia: el PSA en el grupo GA, grupo que recibió hormonoterapia después de la prostatectomía radical, no hubo diferencia entre los vivos (PSA medio 10.90, SD 2.72, mediana 11.20, rango 7.80-16.04) respecto a los muertos (PSA medio 10.57, SD 2.38, mediana 9.75, rango 7.69-15.96) ($p=0.5024$).

El PSA en el grupo GB, grupo que no recibe hormonoterapia: sí hubo diferencia entre vivos y muertos: el PSA es inferior en el grupo de vivos (PSA 7.91, SD 3.52, mediana 7.07, rango 3.10-21) respecto a muertos (PSA medio 11.21, SD 5.81, mediana 10.02, rango 4.72-22.5) ($p=0.00001$).

El PSA entre vivos del grupo GA y del grupo GB es inferior en el grupo GB ($p=0.00001$), es decir, el PSA es inferior en el grupo de vivos de los pacientes que no recibieron hormonoterapia. No hubo diferencia en el PSA entre los muertos de GA y de GB ($p=0.5754$).

La supervivencia en el grupo GA, los pacientes que sí reciben hormonoterapia, presentan una mortalidad cáncer específica del 15. 55% (28 de 180). En el grupo B, grupo que no recibe hormonoterapia hay 17,80% de muertos, es decir 130 muertos, mientras que hay 600 vivos.

Estadio tumoral clínico: cTNM

El cTNM fue inferior en el grupo GA.

Sin embargo, el pTNM fue inferior del grupo B.

Entre vivos y muertos de grupo GA no hay diferencia en el estadio clínico tumoral.

Sin embargo, en el grupo GB, pTNM inferior en el grupo de vivos.

Entre vivos de GA y de GB no diferencia en el estadio tumoral clínico.

Entre los grupos de muertos, sí hubo diferencia entre GA y GB: fue inferior en el grupo de muertos de GA.

No hubo ninguna diferencia en el volumen prostático entre GA y GB, ni entre vivos y muertos.

El score de Gleason en el grupo B fue inferior respecto a GA.

Entre vivos y muertos de GA no hubo diferencia en el Gleason.

Dentro de los pacientes vivos de ambos grupos, el Gleason fue inferior en el grupo de vivos de GB respecto a los vivos de GA.

No diferencia en el Gleason entre los muertos de GA y de GB.

Márgenes afectados:

77. 78% de GA tuvieron márgenes afectados, es decir 180 pacientes.

En el grupo B 32,88% tuvieron márgenes afectados

En el grupo GA no hubo diferencia de márgenes afectados entre vivos y muertos.

En el grupo GB sí hubo diferencia de márgenes afectados entre vivos y muertos vivos.

En GB hay 25,16% de márgenes afectados en el grupo de vivos de GB, y 53,84% de mortalidad cuando están los márgenes afectados en GB, siendo significativa la diferencia en márgenes afectados entre vivos y muertos del grupo GB.

Sí hubo diferencia entre los pacientes vivos de márgenes afectados entre GA y GB, siendo más alta la proporción de márgenes afectados en los vivos de GA (77,64%) frente a un 25,16% de vivos de GB.

Sí hubo diferencia entre los muertos con márgenes afectados entre GA y GB: en los muertos de GA con márgenes positivos hubo un 85,72% frente a 53,84% de márgenes

afectados en los muertos de GB. Por lo tanto, otros factores añadidos a los márgenes afectados contribuyen a este aumento de mortalidad en el grupo GA.

Diagnósticos secundarios

Hay aumento de diagnóstico secundarios, cuando se comparan los diagnósticos secundarios pre tratamiento y post- tratamiento en el grupo GA, en el que recibe hormonoterapia después de la prostatectomía radical, en los siguientes diagnósticos secundarios: depresión, la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia.

En principio estos diagnósticos secundarios podrían relacionarse con un aumento del tiempo de evolución. Sin embargo, también aumentan hepatopatía, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, necesidad de tratamiento antiagregante, abuso de alcohol, tabaco, exfumadores y cirugía abdominal.

Esto viene de encuentro con el hecho de que el CaP se diagnostica muchas veces de forma incidental y que estos síntomas muchas veces están en relación con la HBP u otros trastornos urológicos pero no con el CaP. Sin embargo, notamos que el perfil del paciente cambia, verificándose la presencia de DE en la totalidad de los pacientes, un aumento significativo de sintomatología cardiovascular, y la persistencia o incluso un pequeño aumento de la frecuencia de LUTS.

Hay que tener en cuenta en el grupo GA el tiempo de seguimiento en los subgrupos de tratamiento.

El grupo HT 4 tiene una proporción muy baja de depresión, solo 1.12%, respecto a la depresión que existe en HT3 (33,33%), HT5 (33,33%), HT6 (22,22%), HT7 (5,55%). Por lo tanto, la proporción de pacientes con depresión fue inferior en los que recibieron los tratamientos en monoterapia, con análogos LHRH, sobre todo en el tratamiento con leuprorelina, que es el HT 4.

Respecto a la patología respiratoria, en el grupo HT3 hay más patología respiratoria (33.33%). Por lo tanto, hubo más proporción de patología respiratoria en los pacientes que recibieron tratamiento con goserelina más bicalutamida respecto a los grupos HT 1 (0%), HT 2 (0%) y HT7 (0%). Se encuentra menos patología respiratoria en los tratamientos con abiraterona más leuprorelina (HT1), bicalutamida (HT2) y triptorelina (HT7).

Los trastornos cardiovasculares empiezan a aparecer después del inicio del tratamiento médico de CaP. Aun así, para valorar si esto se debe a este tratamiento es necesario comparar con el incremento de estos eventos en los pacientes de GB y correlacionarlo con la edad. Sabiendo que la edad es una variable que está muy relacionada con el riesgo cardiovascular (Gabriel Sánchez Rafael, Novella Arribas Blanca, Alonso Arroyo Margarita, Vega Quiroga Saturio, López García Isidro, Suárez Fernández Carmen et al . El proyecto Epicardian: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2004 Abr [citado 2018 Mayo 06] ; 78(2): 243-255. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272004000200010&lng=es.) y que ambos los grupos tienen medias de edad superiores a los 65 años de edad, es normal que exista un incremento de patología de este espectro con el paso del tiempo. Sin embargo, se verifica que a pesar de existir un incremento de patología cardiovascular en ambos los grupos, el incremento en el grupo tratado con hormonoterapia es más acentuado en GB. Este dato es crucial, una vez que con estos datos podemos afirmar que el incremento de la edad tuvo menos preponderancia que la naturaleza del tratamiento respecto al aumento de incidencia de patología cardiovascular. Cardiopatía isquémica fue superior en HT 5 (11,11%) respecto a HT 4 (2,24%).

Hipertensión arterial

Hubo más hipertensión arterial en los subgrupos HT 1 (55,55%), HT 2 (55,55%), HT 5 (44,44%) respecto a los subgrupos HT 4(11,23%), HT 6 (11,11%), HT7 (11,11%) y HT8 (10%).

Por lo tanto, se encontró más HTA en los subgrupos tratados con abiraterona con leuprorelina (HT1), de forma aislada bicalutamida (HT2) y la combinación de leuprorelina más bicalutamida (HT5), respecto a la leuprorelina (HT4), triptorelina (HT7) y triptorelina más bicalutamida (HT8).

Lo más significativo y que más salta a la vista en el análisis del estudio, es que a pesar de existir un incremento en la aparición de eventos tromboembólicos en ambos los grupos de pacientes, este incremento es mucho más pronunciado en los pacientes de GA, lo que corrobora la hipótesis en la que el tratamiento con antiandrógenos puede ser perjudicial en este sentido. Klil-Drori, Yin et al, en un estudio con una cohorte de 21729 pacientes en la que se verificaba esta misma hipótesis (Klil-Drori, A. J., H. Yin, V. Tagalakis, A.

Aprikian and L. Azoulay (2016). "Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of venous thromboembolism." *European urology* 70(1): 56-61) llegaron también a la misma conclusión, estableciendo una relación entre bajos niveles de testosterona con la aparición de eventos tromboembólicos en hombres con baja actividad fibrinolítica. Sin embargo, debemos interpretar nuestros resultados con cierta cautela, una vez que se sabe que cuanto más avanzada sea la enfermedad neoplásica, mayor es la probabilidad de asociación a estados hipercoagulables y a la aparición de eventos tromboembólicos (Abitia-Castro JC, Agredano-Pérez S, Mariscal-Ramírez I, Ronquillo-Carreón C, Guadalupe Villa-Grajeda G, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B. **Estado protrombótico en pacientes con cáncer**. *Residente* 2015; 10 (3)). Teniendo en cuenta que GA es compuesto por pacientes con enfermedad más avanzada que los pacientes de GB, es posible que este hecho actúe como sesgo de confusión en nuestro estudio, aunque poco podamos hacer para controlarlo debido a motivos éticos.

Diabetes mellitus Más arrebatadores son los resultados referentes a la DM, una vez que en GA hubo un gran aumento de incidencia de esta enfermedad (un incremento de 15,79%) , al paso que en GB apenas hubo un incremento en la orden del 0,49% en la incidencia de esta patología. Esto puede querer decir que el tratamiento hormonoterapéutico tuvo una gran influencia en el desarrollo en la DM, algo que también se ha intentado demostrar en otros estudios (Haring R, Völzke H, Felix SB, et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes*. 2009;58(9):2027–2031; Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):843–850.)

En el subgrupo HT2 se encontró mayor proporción de pacientes con diabetes mellitus (HT2: bicalutamida, 55,55%), en comparación con grupos en los que no hubo pacientes con diabetes: 0% en HT1, HT3, HT5 y HT6, mientras que fue del 10% en HT4.

Dislipemia. Verificamos también que en ambos los grupos de estudio existe un incremento del diagnóstico de dislipemia, y que GB tiene incluso una mayor proporción de diagnósticos de esta condición. Sin embargo, también es importante notar que se diagnosticó esta misma condición antes del comienzo del tratamiento, y que la pendiente

que representa la incidencia de nuevos diagnósticos es superior en GA, por lo que podemos inferir que esto se debe a los efectos deletéreos que los antiandrógenos pueden tener en el metabolismo lipídico. (Van Hemelrijck, M., J. Adolfsson, H. Garmo, A. Bill-Axelson, O. Bratt, E. Ingelsson, M. Lambe, P. Stattin and L. Holmberg (2010). "Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden." *The lancet oncology* 11(5): 450-458.).

La dislipemia se encontró más en pacientes del subgrupo HT 3 (44,44%) comparados con HT 1 (0%), HT 7 (0%), HT8 0%), HT 4 (8,98%). Por lo tanto la dislipemia se encontró en mayor proporción en el subgrupo HT3, que es goserelina más bicalutamida.

Respeto a la hepatopatía, es cierto que existen más pacientes en GA con alteraciones hepáticas respecto a GB antes de empezar el tratamiento y que en ambos los grupos existe un aumento de incidencia de aparición de alteraciones hepáticas, pero también se verifica que en GA existe un aumento mucho más pronunciado de estas alteraciones después de finalizado el tratamiento. Esto se puede explicar por la hepatotoxicidad de los antiandrógenos ya demostrada en otros estudios. (Thole Z, Manso G, Salgueiro E, Revuelta P, Hidalgo A. Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int.* 2004;73(4):289-95. Review. PubMed PMID: 15604569.).

No hubo ninguna diferencia en la distribución de la hepatopatía en grupos ni subgrupos.

Hiperuricemia

Menor incidencia de hiperuricemia en HT4 (2.24%) respecto a HT3 (44.44%), HT6 (22.22%), y HT8 (30%).

Síntomas del tracto urinario inferior.

Los síntomas del tracto urinario inferior se relacionaron más con HT4 (56,17%) que es la leuprorelina aislada, y con HT6 (88,88%), que es la leuprorelina más enzalutamida.

Los síntomas del tracto urinario inferior estuvieron menos presentes en HT 1 (11,11%), HT2 (5,55%), HT5 (0%) y HT7 (11.11%).

Disfunción eréctil. Aquí, los resultados fueron los esperados, una vez que la hormonoterapia busca concentraciones mínimas de testosterona, sabiéndose que niveles de castración abolen tanto el deseo como la realización del acto sexual. (García Cardoso J.V., López Farré A., Vela Navarrete R.. Disfunción eréctil: papel del laboratorio en la evaluación diagnóstica y pronóstica. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2005 Oct [citado 2018 Mayo 02] ; 29(9): 890-898. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062005000900012&lng=es.)

Hubo más disfunción eréctil en HT 1 (44,44%), HT 4 (57,17%), HT3 (44,44%).

Hubo muy poca disfunción eréctil en el subgrupo HT 7 (0%), que es la triptorelina de forma aislada, y en HT8 (0%), que es la triptorelina más bicalutamida.

Es de reseñar, que pretratamiento en el grupo GA hay 65 pacientes, es decir 36,11% de pacientes ya tenían disfunción eréctil pre- tratamiento. Después consultaron por disfunción eréctil 22 pacientes, es decir 12,22% más.

Alcoholismo

En el grupo GA, fue más alto el alcoholismo en el subgrupo HT 2 (16,66), de tratamiento con bicalutamida y HT 3 (22,22%).

Tienen más bajo alcoholismo HT 4 (1,11%), que es leuprorelina.

Tabaquismo

Se observó alto tabaquismo en HT 2 (16,16%), HT3 (22,22%).

Más bajo nivel de tabaquismo en HT4 (1,12%).

Sin embargo, el tabaquismo no lo consideramos un análisis significativo porque tiene muy bajo número de casos en cada celda.

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS EN GRUPO GA POST – TRATAMIENTO

En grupo GA, es decir después del tratamiento de prostatectomía radical con hormonoterapia, la proporción de depresión es muy elevada en HP 6 (100%), y HT8 (100%), seguido de HT4 (33,70%).

Patología respiratoria

No hubo diferencias entre los subgrupos del grupo GA.

Cardiopatía isquémica

Tienen alta proporción en HT 2 (50%) y baja proporción en HT 4 (1,12%).

Hipertensión arterial

Más alta en HT3 (100%), con goserelina más bicalutamida.

La diabetes mellitus fue más alta en HT 2 (50%). Bicalutamida.

Dislipemias más alto en grupo HT 1 (100%), y HT 5 (88,88%)

Hepatopatía

Hubo más hepatopatía en HT 1 (44,44%), HT2 (55,55%) y HT 7 (50%).

Hubo menos hepatopatía en el subgrupo HT 4, que tiene solo 11,23%.

Hiperuricemia más elevada en HT 1 (44,44%) y HT 2 (38,88%).

Menos hiperuricemia en HT 4 (11.23%).

Incontinencia urinaria

La IU fue más elevada en HT 5 (100%), y HT8 (100%).

Los síntomas del tracto urinario inferior en el grupo a tratamiento no son comparables entre subgrupos por el escaso número de elementos en cada celda.

La disfunción eréctil es más elevada en HT 2 (50%), y HT4 (33.7%).

Alcoholismo más elevado en HT8 (100%).

Tabaquismo más elevado en HT7 (66.66%).

La proporción de exfumadores fue más alta en HT 1 (50%) y HT7 (50%) y fue inferior en HT4 (11.23%).

DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS EN GRUPO B

En el grupo B las diferencias entre pre y pos- tratamiento entre los diagnósticos secundarios encontramos que en el post- tratamiento es significativa la incidencia a mayores después del tratamiento de: depresión, patología respiratoria, diabetes mellitus, hepatopatía, hiperuricemia, síntomas del tracto urinario inferior, disfunción eréctil y la necesidad de tratamiento antiagregante.

Sin embargo, encontramos un hallazgo muy interesante: en el grupo B después del tratamiento de la prostatectomía radical, los pacientes van a tener menos alcoholismo, menos tabaquismo y menos cirugía pelviana.

La comparación de diagnóstico secundarios pretratamiento entre grupo GA y grupo GB Encontramos que tienen más diagnósticos secundarios pretratamiento en el grupo GA de patología respiratoria, hipertensión arterial, hepatopatía, hiperuricemia, síntomas del tracto urinario inferior, disfunción eréctil y tratamiento antiagregante comparándolo con el grupo B.

Por el contrario, tienes más diagnóstico secundarios pretratamiento en el grupo GB de cardiopatía isquémica y diabetes mellitus.

La comparación de diagnóstico secundarios post -tratamiento entre grupo GA y grupo GB

Todos los diagnósticos secundarios donde hubo diferencia significativa fueron más frecuentes en el grupo GA respecto al GB: depresión, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, Hepatopatía, hiperuricemia, disfunción eréctil, alcoholismo, tabaquismo, ex -tabaquismo y cirugía pelviana.

No hubo diferencias después del tratamiento entre los grupos GA y GB respecto a la patología respiratoria, incontinencia urinaria, síntomas del tracto urinario inferior y necesidad de tratamiento antiagregante o nuevas cirugías abdominales.

El tiempo de seguimiento en la muestra general en todo el estudio tuvo una media de 101 meses con una mediana de 91 meses y un rango de 84 – 160.

El grupo GA hubo una media de seguimiento de 153 meses y en el grupo GB una media de 89 meses resultado inferior la media de seguimiento del grupo GB.

La correlación que hay entre el tiempo de seguimiento y la necesidad o no de tratamiento hormonal, es decir que los pacientes pertenezcan al grupo B que no se realiza tratamiento hormonal o por el contrario GA, en el que después de la prostatectomía radical hay tratamiento hormonal, encontramos que el tiempo de seguimiento importa: a más tiempo de seguimiento más probabilidad de que el paciente necesite tratamiento hormonal después de la prostatectomía radical

En cuanto a las correlaciones del tiempo de seguimiento con los diagnósticos secundarios, encontramos que en el grupo GA hay una correlación positiva con la con el diagnóstico de depresión, de patología respiratoria, cardiopatía isquémica. Hay correlación casi plana con diabetes mellitus, hiperuricemia, tratamiento antiagregante, tabaquismo.

Sí hay correlación fuerte con la disfunción eréctil: a más tiempo de seguimiento más diagnóstico de disfunción eréctil.

En el grupo GA encontramos una correlación negativa con el tiempo de seguimiento de los siguientes diagnósticos: la hipertensión arterial con una correlación casi plana: a más tiempo de seguimiento menos diagnóstico de hipertensión arterial, la dislipemia, hepatopatía (a más tiempo de seguimiento menos diagnóstico de nuevo de hepatopatía), incontinencia urinaria (a más tiempo de seguimiento menos incontinencia urinaria, aunque la correlación es casi plana). Sin embargo, con el alcoholismo encontramos una correlación negativa con tendencia fuerte es decir, a más tiempo de seguimiento menos alcoholismo en los pacientes del grupo A.

Las correlaciones con el tiempo del grupo B encontramos una correlación positiva, es decir a más tiempo en seguimiento más diagnóstico secundarios, de los siguientes diagnósticos: correlación positiva casi plana para: depresión, patología respiratoria, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hepatopatía, hiperuricemia, disfunción eréctil y necesidad de tratamiento antiagregante.

Encontramos en GB una tendencia negativa con el tiempo de los siguientes diagnóstico secundarios, es decir a más tiempo de seguimiento menor proporción de diagnósticos secundarios nuevos, con una correlación casi plana para: dislipemias e incontinencia urinaria. Respecto a exfumadores en grupo GB encontramos una correlación muy fuerte de tendencia negativa, es decir, a más tiempo de seguimiento menos diagnóstico secundarios del alcoholismo y tabaquismo

VI. CONCLUSIONES

1.-Reciben tratamiento médico para el cáncer después de la prostatectomía radical el 19.78% de los pacientes, con los protocolos de Abiraterona más Leuprorelina el 1.97%, Bicalutamida el 1.97%, Goserelina más Bicalutamida el 0.98%, Leuprorelina el 9.78%, Leuprorelina más Bicalutamida el 0.98%, Leuprorelina más Enzalutamida el 0.98%, Triptorelina el 1.97% y Triptorelina más Bicalutamida el 1.09%.

2.-La mortalidad global cáncer específica no difiere entre los pacientes con cáncer de próstata órgano confinado tratados con prostatectomía radical de forma aislada (17.80%) de los que reciben tratamiento médico coadyuvante (15.55%).

3.-El PSA, el score de Gleason, el estadio tumoral T y los márgenes afectados, no se relacionan con la supervivencia después de la prostatectomía radical cuando el paciente recibe tratamiento médico adyuvante, mientras que los niveles más elevados se relacionan directamente con mayor mortalidad después de la prostatectomía como único tratamiento.

4.-A mayor tiempo de seguimiento existe mayor probabilidad de que los pacientes intervenidos por cáncer de próstata necesiten tratamiento médico adyuvante.

5.-La aparición de depresión, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hepatopatía, hiperuricemia, alcoholismo y tabaquismo es más frecuente en los pacientes que reciben tratamiento médico respecto a los que no. No hay diferencia después del tratamiento en la aparición de patología respiratoria, incontinencia urinaria, síntomas del tracto urinario inferior y necesidad de tratamiento antiagregante.

Existen diferencias en el espectro de diagnósticos secundarios que aparecen en la evolución de los pacientes que reciben tratamiento médico para el cáncer de próstata: goserelina más bicalutamida (HT3) muestra mejoría de parámetros de depresión, patología respiratoria, hiperuricemia, síntomas del tracto urinario inferior respecto a otros protocolos.

Leuprorelina más bicalutamida (HT5) muestra buen control evolutivo en la probabilidad de desarrollar cardiopatía isquémica, hipertensión arterial e hiperuricemia respecto a otros protocolos

VII. Bibliografía

1. Dana A, Michelin J, Lacan A, Levy L, Meyer D, Owczarczak W. Atlas de ecografía de la próstata. . 2nd edition ed: Ed Masson; 1995.
2. Cofey D. ¿Qué es la próstata y cuál es su función? 1994.
3. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. Campbell-Walsh Urology. Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. Philadelphia: Saunders; 2012.
4. Lowsley O. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat* 1912;13:299-349.
5. Huggins C, Webster W. Duality of human prostate in response to estrogen. . *The Journal of urology*. 1948;58:258-66.
6. Vernet SG. Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata. : Ed Paz-Montalvo; 1953.
7. Mcneal J. Regional morphology and pathology of the prostate. . *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-57.
8. Mcneal J. Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent reviews. . *The Prostate*. 1980;1:3-13.
9. Halpern E, Cochlin D, Goldberg B. Imaging of the prostate. . 1st edition ed: Ed Martin Dunitz; 2002.
10. Diamandis E. Prostate specific antigen: a cáncer ighter and a valuable messenger? . *Clin Chem*. 2000;46(7):896-900.
11. Abate-Shen C, Shen M. Molecular genetics of prostate cáncer. . *Genes Dev* 2000;14:2410-34.
12. Schalken J, van L. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. . *Urology*. 2003;62:11-20.
13. Moorthi C, Kathiresan K, Krishnan K, Manavalan R. In-vitro cell based assay: a preferred anticáncer drug screening techniques for the academic researchers. *J Pharmacy Res*. 2011;4(3):671-5.
14. Filella X, Alcover J, Molina R, Ballesta A. Antígeno prostático específico y sus formas moleculares. . Resel L, Moreno J, editors. Barcelona: Sanidad y Ediciones S.L.; 2003.
15. Jewett H, Eggleston J, Yawn D. Radical prostatectomy in the manage- ment of carcinoma of the prostate: probable causes of some therapeutic failures. . *The Journal of urology*. 1972;107:1034.
16. Walsh P, Worthington J. Dr. Patrick Walsh's guide to surviving prostate cáncer. New York: Warner Books; 2001.
17. Brooks JD, Chao WM, Kerr J. Male pelvic anatomy reconstructed from the visible human data set. *The Journal of urology*. 1998;159(3):868-72.
18. Reiner WG, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *The Journal of urology*. 1979;121(2):198-200.
19. Uribe J. Cáncer de próstata: ¿Por qué se produce el Cáncer de Próstata? . *Urología Colombiana*. 2005;xiv(21):19-32.
20. Gimeno F, Piñango L. Cáncer de Próstata-Diagnóstico precoz. . Madrid: Schering-Plough S.A.; 1994.

21. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a human prostate specific antigen. . *Invest Urol* 1979;17:159-63.
22. Chodak G, Thisted R, Glenn G. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. . *The New England journal of medicine*. 1994;330:242-8.
23. Albertsen P, Fryback D, Storer B. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *Jama*. 1995;274:626-31.
24. Lin D, Lange P. The epidemiology and natural history of prostate cancer. Lepor H, editor: WB Saunders Company; 2000.
25. Stamey T, Freiha F, McNeal J, Redwine E, Whittemore A, Schmid H. Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer. . *Cancer*. 1993;71:993-8.
26. Berenguer A, Páez A, Luján M. Despiñaje en carcinoma prostático. 2003.
27. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
28. Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. . *Cell*. 2000;100:57-70.
29. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. . *Cell*. 1996;86:353-64.
30. Isaacs W, Marzo AD, Nelson W. Focus on prostate cancer. . *Cancer cell*. 2002;2:113-6.
31. Oliver S, May M, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *International journal of cancer*. 2001;92(6):893-8.
32. Franks L. Latent carcinoma of the prostate. . *J Pathol Bacteriol* 1954;68:603.
33. Parkin D, Bray F, Devesa S. Cancer burden in the year 2000: the global picture. . *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(Suppl 8):S4-66.
34. Silverguer E. Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. . *Cancer* 1987;60:692.
35. Wynder E, Mabuchi K, Whitmore WJ. Epidemiology of cancer of the prostate-cancer. . 1971;28:344-66.
36. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. . *BJU international*. 2002;90(2):162-73.
37. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics. . *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-9.
38. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. . *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
39. Hsing A, Devesa S. Trends and patterns on prostate cancer: What do they suggest? . *Epidemiol Rev* 2001;23:3-13.
40. Jensen M, Esteve J, Møller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. . *Eur J Cancer* 1990;26:1167-256.
41. Arrizabalaga M, Navarro M. Incidencia de los principales carcinomas urológicos en el área sanitaria VII de Madrid. . *Españolas AU*, editor. Madrid 1994.
42. Altwein S. Screening of prostatic carcinoma: a critical analysis. The problem of screening and early diagnosis. . *Munich*. 1992:19-21.
43. Cupp M, Oesterling J. Detecting Early Prostate Cancer: 1993. Urological Association A, editor. Houston, Texas. 1993.
44. Crawford E, Antoní ED. PSA as a screening test for prostate cancer. . *American Urology*, editor. Philadelphia: Ed. W. B. Saunders Company; 1993.
45. Walsh C. Using Prostate-specific Antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted waters. *Annals of Internal Medicine*. 1993;119(9):948-9.

46. Helgesen F, Holmberg L, Johansson J, Bergstrom R, Adami H. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. . *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(17):1216-21.
47. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. . *Cancer causes & control : CCC*. 2007;18(3):279-85.
48. Post P, Kil P, Coebergh J. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. . *International journal of cancer*. 1999;81(4):551-4.
49. Parnes H, House M, Kagan J, Kausal D, Lieberman R. Prostate cancer chemoprevention agent development: The National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention. *J Urol* 2004;171:68-75.
50. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. . *Urology*. 2001;58(3):417-24.
51. Ries L, Kosary C, Hankey B. SEER cancer statistics review:1973-1995. . Bethesda MD; National Cancer Institute. 1998.
52. Andriole G, Crawford E, Grubb R, Buys S, Chia D, Church T, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. . *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1310-9.
53. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. . *The LANCET* 2003;361:859-64.
54. Quinn M, D'Onofrio A, Moller B, Black R, Martinez-García C, Moller H. Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015. . *Ann Oncol* 2003;14:1148-52.
55. Hutchison G. Incidence and etiology of prostate cancer. *Urology* 1981;17:4-10.
56. Wilt T. Prostate cancer: Epidemiology and Screening. . *Reviews in Urology* 2003;5(Suppl 6):3-9.
57. Fernández FR. Trabajo cooperativo de la VIII Regional de la Asociación Española de Urología. Registro de tumores urológicos. Españolas AU, editor1994.
58. Haas O, Montie I, Pontes J. Estado actual en FE. UU. del screening del cáncer de próstata . *Eur Urol*. 1994;2:81-92.
59. Sempere A, Pinzón P, Osma G. Registro Urooncológico de la serranía de Ronda. Españolas. AU, editor.
60. Sakr W, Grignon D, Haas G, Heilbrum L, Pontes J, Crissman J. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. . *Eur Urol* 1996;30:138-44.
61. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean men: An autopsy study. . *Prostate* 2003.
62. McNeal J, Bostwick D, Kindrachuk R. Patterns of progression in prostate cancer. . *Lancet (London, England)*. 1968;1:60-3.
63. Sauvain J, Palascak P, Nader N, Gomez W, Bloqueau P, Bremon J. Power doppler imaging and prostate cancer: optional or necessary technique? . *J Radiol*. 2006;87:1063-72.
64. Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama*. 1994;271(5):368-74.
65. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan M, Wheeler T, Scardino P. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. . *The Journal of urology*. 1996;156(3):1059-63.

66. Kattan M, Eastham J, Wheeler T, Maru N, Scardino P, Erbers-Dobler A. Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated confined tumors. . *The Journal of urology*. 2003;170:1792-7.
67. Gao X, Mohideen N, Flanigan R, Waters W, Wojcik E, Leman C. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. . *The Journal of urology*. 2000;164(6):1982-6.
68. Alemán A, García A. Mortalidad por tumores malignos. . 1st edition ed. Tenerife: Dirección General de Salud Pública; 1995.
69. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips J. A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. . *Cancer research*. 1990;50:169-73.
70. Kyprianou N, Isaacs J. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. . *Endocrinology* 1988;122:552.
71. Chan J, Stampfer M, Giovannucci E. Plasma insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. . *Science (New York, NY)*. 1998;279:563-6.
72. Zhang Y, Kiel D, Ellison R, Schatzkin J, Dorgan B, Kreger L, et al. Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study. *Am J Med* 2002;113:734-9.
73. Ross R, Bernstein L, Judd H. Serum testosterone levels in young black and white men. . *Journal of the National Cancer Institute*. 1986;76:45.
74. Ross R, Bernstein L, Lobo R. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. . *Lancet (London, England)*. 1992;339:387.
75. Roach M, Lu J, Pilepich M. Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials. . *The Journal of urology*. 2003;169:245-50.
76. Breslow N, Chan C, Dhom G, Drury R, Franks L, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France*. . *International journal of cancer*. 1977;20(5):680-8.
77. Kolonel L, Altshuler D, Henderson B. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. . *Nature reviews Cancer*. 2004;4(7):519-27.
78. Zaridze D, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *International journal of cancer*. 1984;33(2):223-30.
79. Calle E, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. . *The New England journal of medicine*. 2003;348:1625-38.
80. Chang S, Huersting S, Contois J, Strom S, Yamamura Y, Babaian R, et al. Leptine and prostate cancer. . *The Prostate*. 2001;46:62-7.
81. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Shrif R, Ghosh L, Breemen Rv, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. . *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93:1872-9.
82. Giovannucci E, Rimm E, Liu Y. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. . *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94:391-8.
83. Giovannucci E. Selenium and risk of prostate cancer. *Lancet (London, England)*. 1998;352:755-6.
84. Fincham S, Hill G, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. . *The Prostate*. 1990;17:189-206.

85. Hsing A, McLaughlin J, Schuman L. Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. . *American journal of epidemiology*. 1991;133:437.
86. Merrick G, Butler W, Wallner K. Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58:1056-62.
87. Dennis L, Lynch C, Torner J. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. . *Urology*. 2002;60:78-83.
88. Leitzmann M, Stampfer M, Ma J. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. . *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11:1108-11.
89. Hayes R, Pottern L, Strickler H. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. . *British journal of cancer*. 2000;82:718-25.
90. Epstein J, Yang X. *Prostate biopsy interpretation*. : Lippincott Williams & Eilkins,; 2002.
91. Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, Lopez-Bertran A. Morphological identification of the pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. . *J Clin Pathol* 2000;53:655-65.
92. Marzo AD, Putzi M, Nelson W. New concepts un the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. . *Urology*. 2001;57:103-14.
93. kman P, Pan Y, Li C, Dich J. Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer. *British journal of urology*. 1997;79:35-41.
94. Leitzmann M, Platz E, Stampfer M, Willett W, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. . *Jama*. 2004;291:1578-86.
95. Giovannucci E, Tosteson T, Speizer F, Ascherio A, Vessey M, Colditz G. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men. . *Jama*. 1993;269:878.
96. Hayes R, Pattern L, Greenberg R. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. . *American journal of epidemiology*. 1993;137:263.
97. Elgharry N, Schumaker N, Slattery M. Occupation cadmium exposure, and prostate cancer. . *Epidemiology* 1990;1:107-15.
98. Singh D, Febbo P, Ross K. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. . *Cancer cell*. 2002;1:203-9.
99. Carter B, Beaty T, Steinberg G. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. . *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3367.
100. Smith J, Freije D, Carpten J, Grönberg H, Xu J, Isaacs S. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested bay a genome-wide search. . *Science (New York, NY)*. 1996;274:1371.
101. Chesire D, Ewing C, Gage W, I WI. n vitro evidence for complex modes of nuclear beta-catenin signaling during prostate growth tumorigenesis. . *Oncogene* 2002;21:2679-94.
102. Narla G, Heath K, Reeves H, Li D, Giono L, Kimmelman A, et al. KLF6, a candidate tumor supressor gene mutated in prostate cancer. . *Science (New York, NY)*. 2001;294:2563-6.
103. Carter B, Bova G, Beaty T, Steinberg G, Childs B, Isaacs W. Hereditary prostate cancer: epidemiolog and clinical features. . *The Journal of urology*. 1993;150:797.
104. Hanus M, Zagars G, Pollack A. Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:379.

105. Bova G, Partin A, Isaacs S, Carter B, Beaty T, Isaacs W. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. . *The Journal of urology*. 1998;160:660.
106. Gronberg H, Damber L, Tavelin B, Damber J. No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. . *British journal of urology*. 1998;82:564.
107. Kupelian P, Klein E, Witte J, Kupelian V, Suh J. Familial prostate cancer: a different disease? *The Journal of urology*. 1997;158:2197.
108. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. . *The Journal of urology*. 2002;168(3):906-13.
109. Thompson I, Goodman P, Tangen C. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. . *The New England journal of medicine*. 2003;349(3):215-24.
110. Schmid H-P, Engeler D, Pummer K, Schmitz-Drager B. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention*. . Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2007;174:101-7.
111. Alexander A. To color doppler image the prostate: that is the question. . *Radiology* 1995;195(1):11-3.
112. Frauscher F, Klauser A, Halpern E, Horninger W, Bartsch G. Detection of prostate cancer with microbubble ultrasound contrast agent. . *Lancet* 2001;357(9271):1849-50.
113. Moskalik A, Carson P, Rubin J, Bree R, Fowles J, Rubin M. Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer. . *Urology* 2001;57(6):1128-32.
114. Rifkin M, Sudakoff G, Alexander A. Prostate: technics, results and potential applications to color doppler US scanning. . *Radiology* 1993;186(2):509-13.
115. Loch T, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Kuppers F, Retz M. Improvement of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma. . *Urol A* 2000;39:341-7.
116. Unal D, Sedelaar J, Aarnink R, Leenders Gv, Wijkstra H, Rosette Jdl. Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. . *BJU* 2000;86:58-64.
117. Almagro AA. Diagnóstico precoz de cáncer de próstata. . *Españolas*. 1994;18:541-7.
118. Chang J, Shinohara K, Bhargava V, Presti J. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. . *J Urol* 1998;160:2111-4.
119. Lange D, Bruce W. Les éléments du diagnostic précoce et du bilan d'extension du cancer prostatique. Résultats fonctionnels de l'intervention radicale. . *Ann Urol*. 1990:103-8.
120. Humphrey P, Walther P. Adenocarcinoma of the prostate: tissue prognosticators (part II). *Am J Clin Pathol*. 1993;100:256-69.
121. Balkissoon R, Blossfield K, Salud L, Ford D, Pugh C. Lost in translation: unfolding medical students' misconceptions of how to perform a clinical digital rectal examination. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(4):525-32.
122. Gerber G, Chodak G. Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. . *Urol Clin North Am*. 1990;17:739-45.

123. Partin A, Yoo J, Carter H. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. . *The Journal of urology*. 1993;150:110.
124. Yu E, Hahn W. Genetic alterations in prostate cancer. . *Clin Genitourin Cancer* 2005;3:220-9.
125. Richie J, Catalona W, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. . *Urology*. 1993;42(4):365-74.
126. Cooner W, Mosley B, Rutherford CJ. Prostate cancer detection in a clinical urological practice with ultrasonography, digital rectal, examination and prostate specific antigen. . *The Journal of urology*. 1990;143:1146-54.
127. Andriole G. Screening for prostate cancer: The role of PSA, DRE, PSA velocity and PSA density Hospital de Getafe. 1994.
128. McNeal I, Kindachuk R, Freiha F. Patterns of progression in prostate cancer. . *Lancet*. 1986;160.
129. Catalona W, Richie J, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. . *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
130. Schmidt J. Clinical diagnosis of prostate cancer. . *Cancer*. 1992:221-4.
131. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. . *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
132. Nash A, Melezinek I. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. . *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):37-51.
133. Greenlee R, Murray T, Boldens S, Wingo P. Cancer statistics 2000. . *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
134. Carlson G, Calvanese C, Partin A. 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.
135. Schmid H-P, McNeal J, Stamey T. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. . *Cancer*. 1993;71(6):2031-40.
136. Benson M, Whang I, Pantuck A, Ring K, Kaplan S, Olsson C. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):15-6.
137. Ohori M, Dunn J, Scardino P. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer?. . *Urology* 1995;46(5):666-71.
138. Carter H, Coffey D. Tite prostate: An increasng medical problem. *The Prostate*. 1990;16:39.
139. Babaian R, Miyashita H, Evans R. Tite distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. *The Journal of urology*. 1992;147(837).
140. Collins G, Lee R, McKelvie G. Relationship between prostate specific antigen, prostate volumen and age in the begining prostate. . *British journal of urology*. 1993;71:445-50.
141. Dalkin R, Abhmana F, Soutbwick P. Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level age. . *The Journal of urology*. 1993;149:413.

142. Oesterling J, Jacobsen S, Chute C. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. . *Jama*. 1993;270:860.
143. Mikolajczyk S, Millar L, Wang T, Rittenhouse H, Marks L, Song W. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. . *Cancer Res* 2000;60(3):756-9.
144. Catalona W, Bartsch G, Rittenhouse H, Evans C, Linton H, Amirkhan A. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. . *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2181-5.
145. Sokoll L, Chan D, Mikolajczyk S, Rittenhouse H, Evans C, Linton H. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. . *Urology* 2003;61(2):274-6.
146. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen M, Cockett A. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. . 1993;150(1):100-5.
147. Rifkin M, Kurt A, Goldberg B. Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers. . *J Ultrasound Med* 1983;2(4):165-7.
148. Torp-Pedersen L, Lee F, Siders D. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. . *CA Cancer J Clin* 1989;39(6):337-60.
149. Eastham J, Riedel E, Scardino P, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. . *Jama*. 2003;289(20):2695-700.
150. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening S, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. . *Clin Chem* 2006;52(1):59-64.
151. Epstein J, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. . *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):820-34.
152. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *The Journal of urology*. 2001;166(3):856-60.
153. Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saiton M. Transrectal ultrasonotomography of the prostate. . *J Urol* 1975;114(5):734-9.
154. Sedelaar J, Vijverger P, Reijke TD, Kil P, Rosette Jdl, Braeckman J. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. . *Eur Urol* 2001;40(3):275-84.
155. Shinohara K, Wheeler T, Scardino P. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. . *J Urol* 1989;141(2):76-82.
156. Durkan G, Green D. Diagnostic dilemmas in detection of prostate cancer in patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Cancer Prostatic Disease* 2000;3:13-20.
157. Clements R. The role of transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. . *Curr Urol Rep* 2002;3:194-200.
158. Unal D, Sedelaar J, Aarnink R, Leenders GV, Wijkstra H, Rosette Jdl. Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional

- examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. . *BJU* 2000;86:58-64.
159. Rifkin M, Zerhouni E, Gatsonia C. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. . *The New England journal of medicine*. 1990;323:621-6.
160. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van-den-Bergh R, Bolla M, van-Casteren N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arhein, Netherland: European Association of Urology; 2014.
161. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian P, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer. *European urology*. 2009;55:801-14.
162. Amendola M, Munuera F, Casillas J. Próstata, vesículas seminales. . Pedrosa C, Casanova R, editors. Madrid.: McGraw-Hill Interamericana de España. S. A. U.; 2000.
163. Levran Z, González J, Diokno A. Are computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? . *British journal of urology*. 1995;74:778-81.
164. Lee N, Fawaaz R, Olsson C. Which Patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide scan? An analysis based on 631 patients. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48:1443-6.
165. Jong ID, Pruijm J, Elsinga O. 11C-Choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. . *European urology*. 2003;42:32-9.
166. Jong ID, Pruijm J, Elsinga O. Visualization of prostate cancer with C-Choline positron emission tomography. . *European urology*. 2002;42:18-23.
167. Picchio M, Messa C, Landoni C. Value of [11C]Choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with Flurpdepsyglucose-positron emission tomography. . *The Journal of urology*. 2003;168:1337-40.
168. Kitajima K, Murphy R, Nathan M, Sugimura K. Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2014;21(1):12-23.
169. Voogt HD, Suci S. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials. . *The Journal of urology*. 1989;141:883.
170. Gleason D, Mellinger G. The VACURG. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma combining histological grading and clinical staging. . *The Journal of urology*. 1974;111:58-64.
171. Nativ O, Myers R. Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen in operable prostatic adenocarcinoma. . *The Journal of urology*. 1990;303-5.
172. Trachtenberg J, Walsh P. Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. *J. Urol*. 1982;127:466-71.
173. Gittes RF. Carcinoma of the prostate. *The New England journal of medicine*. 1991;324(4):236-45.
174. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *The Journal of urology*. 1990;144(5):1180-4.

175. Matzkin H, Eber P, Todd B, van der Zwaag R, Soloway MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer*. 1992;70(9):2302-9.
176. Pisansky TM, Cha SS, Earle JD, Durr ED, Kozelsky TF, Wieand HS, et al. Prostate-specific antigen as a pretherapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(11):2158-66.
177. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1994;330(4):242-8.
178. Allsbrook-Jr W, Mangold K, Johnson M. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol*. 2001;32:74-80.
179. Carlton JC, Zagars GK, Oswald MJ. The role of serum prostatic acid phosphatase in the management of adenocarcinoma of the prostate with radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990;19(6):1383-8.
180. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England journal of medicine*. 1987;317(15):909-16.
181. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *The Journal of urology*. 1989;141(5):1070-5.
182. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *The Journal of urology*. 1989;141(5):1076-83.
183. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III. Radiation treated patients. *The Journal of urology*. 1989;141(5):1084-7.
184. Andriole GL. Serum prostate-specific antigen: the most useful tumor marker. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(8):1205-7.
185. Fall K, Garmo H, Andren O, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Adami HO, et al. Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(7):526-32.
186. Parekh DJ, Ankerst DP, Thompson IM. Prostate-specific antigen levels, prostate-specific antigen kinetics, and prostate cancer prognosis: a tocsin calling for prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(7):496-7.
187. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, 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(18):1445-51.
188. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58(6):843-8.
189. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(10):766-71.

190. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(10):715-7.
191. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(5):1499-507.
192. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Dotan ZA, DiBlasio CJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):7005-12.
193. Shariat SF, Walz J, Roehrborn CG, Zlotta AR, Perrotte P, Suardi N, et al. External validation of a biomarker-based preoperative nomogram predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1526-31.
194. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, Zhu K, Canto E, Matsumoto K, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3573-9.
195. Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, Henning JM, Lubeck DP, Carroll PR. How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. *The Journal of urology*. 2002;167(4):1653-7; discussion 7-8.
196. Greene KL, Meng MV, Elkin EP, Cooperberg MR, Pasta DJ, Kattan MW, et al. Validation of the Kattan preoperative nomogram for prostate cancer recurrence using a community based cohort: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (capsure). *The Journal of urology*. 2004;171(6):2255-9.
197. Mukamel E, deKernion J. Significance of histological prognostic indicators in patients with carcinoma of the prostate. *British journal of urology*. 1990;65:46-50.
198. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman KE, Tyson MD, et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *Jama*. 2017;317(11):1126-40.
199. Chen RC, Basak R, Meyer A-M, Kuo T-M, Carpenter WR, Agans RP, et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *Jama*. 2017;317(11):1141-50.
200. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson J-E, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *New England journal of medicine*. 1994;330(4):242-8.
201. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(3):203-13.
202. Shappley WV, 3rd, Kenfield SA, Kasperzyk JL, Qiu W, Stampfer MJ, Sanda MG, et al. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(30):4980-5.

203. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2004;172(5 Pt 2):S48-50; discussion S-1.
204. Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *The Journal of urology*. 2002;167(3):1231-4.
205. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.
206. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *Jama*. 1997;277(6):467-71.
207. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *Jama*. 2004;291(22):2713-9.
208. Waaler G, Stenwig AE. Prognosis of localised prostatic cancer managed by "watch and wait" policy. *British journal of urology*. 1993;72(2):214-9.
209. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*. 2009;302(11):1202-9.
210. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolfsson J, Hugosson J. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(13):950-8.
211. Holmstrom B, Holmberg E, Egevad L, Adolfsson J, Johansson JE, Hugosson J, et al. Outcome of primary versus deferred radical prostatectomy in the National Prostate Cancer Register of Sweden Follow-Up Study. *The Journal of urology*. 2010;184(4):1322-7.
212. Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, Blute ML, Cox R, Middleton RG, et al. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer*. 2001;91(12):2302-14.
213. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9056):906-10.
214. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *European urology*. 2009;55(1):1-8.
215. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(15):1415-24.
216. Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *The Journal of urology*. 1990;143(3):538-43; discussion 44.
217. Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *The Journal of urology*. 1994;151(5):1326-9.
218. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(11):2254-63.

219. Schuessler WW, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 1991;145(5):988-91.
220. Fournier GR, Jr., Narayan P. Re-evaluation of the need for pelvic lymphadenectomy in low grade prostate cancer. *British journal of urology*. 1993;72(4):484-8.
221. 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 T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. *Urology*. 1997;49(3):65-9.
222. Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N, Cohen D, Aprikian AG, Wang Y, et al. The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. *Urology*. 1997;49(3):46-55.
223. Adolfsson J, Rönström L, Löwhagen T, Carstensen J, Hedlund PO. Deferred treatment of clinically localized low grade prostate cancer: the experience from a prospective series at the Karolinska Hospital. *The Journal of urology*. 1994;152(5):1757-60.
224. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1171-7.
225. Wasson JH, Cushman CC, Bruskewitz RC, Littenberg B, Mulley AG, Jr., Wennberg JE. A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Prostate Disease Patient Outcome Research Team. *Archives of family medicine*. 1993;2(5):487-93.
226. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF, Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer*. 1993;72(2):310-22.
227. Austenfeld MS, Thompson IM, Jr., Middleton RG. Meta-analysis of the literature: guideline development for prostate cancer treatment. American Urological Association Prostate Cancer Guideline Panel. *The Journal of urology*. 1994;152(5 Pt 2):1866-9.
228. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(11):781-9.
229. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;352(19):1977-84.
230. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):932-42.
231. Wilt TJ. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program# 407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2012;2012(45):184-90.
232. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(2):132-42.

233. Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, Wennberg JE. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. *Jama*. 1993;269(20):2633-6.
234. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(20):1525-32.
235. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine*. 2008;358(12):1250-61.
236. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *The Journal of urology*. 1993;150(3):905-7.
237. Fowler Jr F. Patient reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy: the National Medicare experience: 1988-1990. *Urology*. 1994;44:46-51.
238. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(18):1358-67.
239. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *Jama*. 1995;273(2):129-35.
240. Jonler M, Messing EM, Rhodes PR, Bruskewitz RC. Sequelae of radical prostatectomy. *British journal of urology*. 1994;74(3):352-8.
241. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Nerve sparing radical prostatectomy: a different view. *The Journal of urology*. 1995;154(1):145-9.
242. Lim AJ, Brandon AH, Fiedler J, Brickman AL, Boyer CI, Raub WA, Jr., et al. Quality of life: radical prostatectomy versus radiation therapy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 1995;154(4):1420-5.
243. Savoie M, Kim SS, Soloway MS. A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2003;169(4):1462-4.
244. Gontero P, Galzerano M, Bartoletti R, Magnani C, Tizzani A, Frea B, et al. New insights into the pathogenesis of penile shortening after radical prostatectomy and the role of postoperative sexual function. *The Journal of urology*. 2007;178(2):602-7.
245. McCullough A. Penile change following radical prostatectomy: size, smooth muscle atrophy, and curve. *Current urology reports*. 2008;9(6):492-9.
246. Sun M, Lughezzani G, Alasker A, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. Comparative study of inguinal hernia repair after radical prostatectomy, prostate biopsy, transurethral resection of the prostate or pelvic lymph node dissection. *The Journal of urology*. 2010;183(3):970-5.
247. Sekita N, Suzuki H, Kamijima S, Chin K, Fujimura M, Mikami K, et al. Incidence of inguinal hernia after prostate surgery: open radical retropubic prostatectomy versus open simple prostatectomy versus transurethral resection of the prostate. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009;16(1):110-3.
248. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Alasker A, Jeldres C, Isbarn H, et al. Comparative study of inguinal hernia repair rates after radical prostatectomy or external beam radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;78(5):1307-13.

249. Lodding P, Bergdahl C, Nyberg M, Pileblad E, Stranne J, Hugosson J. Inguinal hernia after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: a study of incidence and risk factors in comparison to no operation and lymphadenectomy. *The Journal of urology*. 2001;166(3):964-7.
250. Lepor H, Robbins D. Inguinal hernias in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2007;70(5):961-4.
251. Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, Stein CR, Moon KA, Browning SM, et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. *The Journal of urology*. 1998;160(2):454-8.
252. Yao SL, Lu-Yao G. Population-based study of relationships between hospital volume of prostatectomies, patient outcomes, and length of hospital stay. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(22):1950-6.
253. Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. *The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993)*. *Urology*. 1993;42(6):622-9.
254. Parekh A, Chen MH, Hoffman KE, Choueiri TK, Hu JC, Bennett CL, et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. *Urology*. 2013;81(1):130-4.
255. Kadono Y, Machioka K, Nakashima K, Iijima M, Shigehara K, Nohara T, et al. Changes in penile length after radical prostatectomy: investigation of the underlying anatomical mechanism. *BJU international*. 2017;120(2):293-9.
256. Forman JD, Order SE, Zinreich ES, Lee DJ, Wharam MD. Carcinoma of the prostate in the elderly: the therapeutic ratio of definitive radiotherapy. *The Journal of urology*. 1986;136(6):1238-41.
257. Duncan W, Warde P, Catton CN, Munro AJ, Lakier R, Gadalla T, et al. Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993;26(2):203-10.
258. Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU, Willett CG, Efird JT. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *The Journal of urology*. 1994;151(3):640-5.
259. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):1990-6.
260. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294(10):1233-9.
261. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;53(5):1097-105.
262. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):464-73.

263. Asbell SO, Martz KL, Shin KH, Sause WT, Doggett RL, Perez CA, et al. Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;40(4):769-82.
264. Yu JB. Hypofractionated Radiotherapy for Prostate Cáncer: Further Evidence to Tip the Scales. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(17):1867-9.
265. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cáncer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3860-8.
266. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cáncer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1605-16.
267. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cáncer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1047-60.
268. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cáncer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1061-9.
269. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cáncer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2325-32.
270. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cáncer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(17):1884-90.
271. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC, et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cáncer*. 1997;80(3):442-53.
272. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cáncer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):213-23.
273. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cáncer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):738-46.
274. Lim AJ, Brandon AH, Fiedler J, Brickman AL, Boyer CI, Raub Jr WA, et al. Quality of life: radical prostatectomy versus radiation therapy for prostate cáncer. *The Journal of urology*. 1995;154(4):1420-5.
275. Schellhammer PF, Jordan GH, el-Mahdi AM. Pelvic complications after interstitial and external beam irradiation of urologic and gynecologic malignancy. *World journal of surgery*. 1986;10(2):259-68.

276. Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA, Movsas B, Peter RS, Hanks GE. Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1997;38(1):59-63.
277. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(9):2517-26.
278. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *The Journal of urology.* 2008;180(5):2005-9; discussion 9-10.
279. Abdel-Wahab M, Reis IM, Wu J, Duncan R. Second primary cancer risk of radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: an analysis of SEER data. *Urology.* 2009;74(4):866-71.
280. Incrocci L, Koper PC, Hop WC, Slob AK. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2001;51(5):1190-5.
281. Pisansky TM, Pugh SL, Greenberg RE, Pervez N, Reed DR, Rosenthal SA, et al. Tadalafil for prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: the Radiation Therapy Oncology Group [0831] randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(13):1300-7.
282. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 1998;41(3):501-10.
283. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet (London, England).* 1999;353(9149):267-72.
284. Greskovich FJ, Zagars GK, Sherman NE, Johnson DE. Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy. *The Journal of urology.* 1991;146(3):798-802.
285. Seymore CH, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1986;12(9):1597-600.
286. Green N, Treible D, Wallack H, Frey HS. Prostate cancer--the impact of irradiation on urinary outlet obstruction. *British journal of urology.* 1992;70(3):310-3.
287. Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr., Leibel SA, Wallner KE, Fuks Z. Impact of transurethral resection on the long-term outcome of patients with prostatic carcinoma. *The Journal of urology.* 1993;150(6):1860-4.
288. Jang JW, Drumm MR, Efsthathiou JA, Paly JJ, Niemierko A, Ancukiewicz M, et al. Long-term quality of life after definitive treatment for prostate cancer: patient-reported outcomes in the second posttreatment decade. *Cancer Med.* 2017;6(7):1827-36.
289. Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three

- surveillance, epidemiology, and end results areas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(8):2258-65.
290. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(19):1582-92.
291. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(4):352-60.
292. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *The New England journal of medicine*. 2017;377(4):338-51.
293. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 1997;157(2):439-44.
294. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(1):39-46.
295. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(27):4448-56.
296. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2420-5.
297. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(11):1243-51.
298. Trump DL. Commentary on "association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials." Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, Beckman JA, Choueiri TK, Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA: *JAMA* 2011;306(21):2359-66. *Urologic oncology*. 2012;30(5):746-7.
299. Kunath F, Grobe HR, Ruecker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;6:CD009266.
300. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML, 3rd. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med*. 1993;118(11):860-4.
301. Board PATE. Prostate Cancer Treatment (PDQ®). PDQ Cancer Information Summaries [Internet]: National Cancer Institute (US); 2018.
302. Fowler FJ, Jr., McNaughton Collins M, Walker Corkery E, Elliott DB, Barry MJ. The impact of androgen deprivation on quality of life after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95(2):287-95.
303. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;352(2):154-64.

304. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2012;15(1):36-44.
305. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(23):1760-70.
306. Robinson JW, Saliken JC, Donnelly BJ, Barnes P, Guyn L. Quality-of-life outcomes for men treated with cryosurgery for localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1999;86(9):1793-801.
307. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PM, Robinson JW, et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. *Urology*. 2002;60(4):645-9.
308. Aus G, Pileblad E, Hugosson J. Cryosurgical ablation of the prostate: 5-year follow-up of a prospective study. *European urology*. 2002;42(2):133-8.
309. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):Cd005010.
310. Mcleod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU international*. 2006;97(2):247-54.
311. Edge SB, Cancer AJCo. *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*: Springer New York; 2010.
312. Stage I. Prostate Cancer Treatment (PDQ®) Health Professional Version Last Modified: 05/24/2013.
313. Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, Walsh PC. Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended followup. *The Journal of urology*. 1986;136(4):837-9.
314. Whitmore WF, Jr. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *Semin Oncol*. 1994;21(5):560-8.
315. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *Jama*. 2006;296(19):2329-35.
316. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2009;181(3):956-62.
317. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet (London, England)*. 2005;366(9485):572-8.
318. Bagshaw MA. External radiation therapy of carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1980;45(7 Suppl):1912-21.
319. Forman JD, Zinreich E, Lee DJ, Wharam MD, Baumgardner RA, Order SE. Improving the therapeutic ratio of external beam irradiation for carcinoma of the prostate. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1985;11(12):2073-80.
320. Ploysongsang S, Aron BS, Shehata WM, Jazy FK, Scott RM, Ho PY, et al. Comparison of whole pelvis versus small-field radiation therapy for carcinoma of prostate. *Urology*. 1986;27(1):10-6.
321. Pilepich MV, Bagshaw MA, Asbell SO, Hanks GE, Krall JM, Emami BN, et al. Definitive radiotherapy in resectable (stage A2 and B) carcinoma of the prostate--results

- of a nationwide overview. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1987;13(5):659-63.
322. Amdur RJ, Parsons JT, Fitzgerald LT, Million RR. The effect of overall treatment time on local control in patients with adenocarcinoma of the prostate treated with radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990;19(6):1377-82.
323. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 1999(4):i-x, 1-246, I1-36, passim.
324. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9660):301-8.
325. Roach M, 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(10):1904-11.
326. Pollack A. A call for more with a desire for less: pelvic radiotherapy with androgen deprivation in the treatment of prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(10):1899-901.
327. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(2):449-53.
328. D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(1):304-15.
329. Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. I-125 interstitial implantation for prostate cancer. What have we learned 10 years later? *Cancer*. 1989;63(12):2415-20.
330. Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, Begg CB, Fair WR, Anderson LL, et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;21(3):537-47.
331. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *Journal of endourology*. 2003;17(8):673-7.
332. Ficarra V, Novara G. Editorial comment on: first analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *European urology*. 2008;53(6):1201-2.
333. Eastham JA. Editorial comment on: first analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *European urology*. 2008;53(6):1202-3.
334. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, Langley RE, Huddart RA, Sokal M, et al. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer—results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):765-76.

335. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9809):2104-11.
336. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2143-50.
337. Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, Warde P, Cowan R, Bezjak A, et al. Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTG PR3/MRC PR07 Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2151-7.
338. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU international*. 2007;99(6):1383-9.
339. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(2):107-18.
340. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):451-9.
341. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(4):332-9.
342. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *European urology*. 2008;53(6):1194-201.
343. Babaian RJ, Zagars GK, Ayala AG. Radiation therapy of stage C prostate cancer: significance of Gleason grade to survival. *Semin Urol*. 1990;8(4):225-31.
344. del Regato JA, Trailins AH, Pittman DD. Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993;26(2):197-201.
345. Perez CA, Garcia D, Simpson JR, Zivnuska F, Lockett MA. Factors influencing outcome of definitive radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. *Radiother Oncol*. 1989;16(1):1-21.
346. Freeman JA, Lieskovsky G, Cook DW, Petrovich Z, Chen S, Groshen S, et al. Radical retropubic prostatectomy and postoperative adjuvant radiation for pathological stage C (PcN0) prostate cancer from 1976 to 1989: intermediate findings. *The Journal of urology*. 1993;149(5):1029-34.
347. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason M. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. 2006.

348. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama*. 2008;299(3):289-95.
349. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1066-73.
350. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):585-91.
351. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(15):2497-504.
352. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1013-21.
353. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *The New England journal of medicine*. 1997;337(5):295-300.
354. Kumar P, Kapoor S, Nargund V. Haematospermia - a systematic review. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2006;88(4):339-42.
355. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(5):1285-90.
356. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, 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 (London, England)*. 2002;360(9327):103-6.
357. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1988;14(6):1085-91.
358. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 1998;159(6):2030-4.
359. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;50(5):1243-52.
360. Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;49(4):947-56.
361. No-autor. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *British journal of urology*. 1997;79(2):235-46.
362. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU international*. 2001;87(1):47-56.
363. Kirk D. Immediate vs. deferred hormone treatment for prostate cancer: how safe is androgen deprivation? *Br J Urol*. 2000;86(3):S220.
364. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, Chollet D, Leisinger H-Jr, Gasser T, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(20):4109-18.
365. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(12):1868-76.
366. Tombal B. Intermittent androgen deprivation therapy: conventional wisdom versus evidence. *European urology*. 2009;55(6):1278-80.
367. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2015;1(9):1261-9.
368. Walsh PC, JEWETT HJ. Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer*. 1980;45:1906-11.
369. Bazinet M, Zheng W, Bégin LR, Aprikian AG, Karakiewicz PI, Elhilali MM. Morphologic changes induced by neoadjuvant androgen ablation may result in underdetection of positive surgical margins and capsular involvement by prostatic adenocarcinoma. *Urology*. 1997;49(5):721-5.
370. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2000;132(7):566-77.
371. Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and Organ Preservation in the Management of Carcinoma of the Prostate. *Seminars in radiation oncology*. 1993;3(4):240-9.
372. Laramore GE, Krall JM, Thomas FJ, Russell KJ, Maor MH, Hendrickson FR, et al. Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Final report of Radiation Therapy Oncology Group randomized clinical trial. *American journal of clinical oncology*. 1993;16(2):164-7.
373. Russell KJ, Caplan RJ, Laramore GE, Burnison CM, Maor MH, Taylor ME, et al. Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: results of a randomized prospective trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;28(1):47-54.
374. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation

- using photons alone. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;32(1):3-12.
375. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(17):1300-11.
376. Scott E. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Department of Medicine; Department of Biostatistics and Computational Biology; Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Harvard Medical School, Boston; Johns Hopkins University, Baltimore; University of Wisconsin Carbone Cancer Center; School of Medicine and Public Health; Madison; Fox Chase Cancer Center, Temple University Health System, Philadelphia; Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis; Mayo Clinic, Rochester, MN; University Hospitals Case Medical Center, Seidman Cancer Center; Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute; Both in Cleveland; University of Virginia Cancer Center, Charlottesville; Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas; Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine, St. Louis; NorthShore University Health System, Evanston, IL; University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor; Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46. [Epub 2015 Aug 5]. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. *Urologic oncology*. 2017;35(3):123.
377. SCOTT WW, MENON M, WALSH PC. Hormonal therapy of prostatic cancer. *Cancer*. 1980;45:1929-36.
378. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, Allen L, Lightman SL. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *British journal of urology*. 1987;59(3):248-54.
379. The-Leuprolide-Study-Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1984;311(20):1281-6.
380. Peeling WB. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology*. 1989;33(5 Suppl):45-52.
381. Sharifi R, Soloway M. Clinical study of leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *The Journal of urology*. 1990;143(1):68-71.
382. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1989;321(7):419-24.
383. Collaborative-Group-Lancet. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9214):1491-8.
384. Cassileth BR, Soloway MS, Vogelzang NJ, Schellhammer PS, Seidmon EJ, Hait HI, et al. Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology*. 1989;33(5 Suppl):57-62.
385. Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*. 1973;32(5):1126-30.

386. Karling P, Hammar M, Varenhorst E. Prevalence and duration of hot flushes after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. *The Journal of urology*. 1994;152(4):1170-3.
387. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(1):382-8.
388. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(8):1566-72.
389. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(3):222-7.
390. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer*. 1995;76(8):1428-34.
391. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(5):590-7.
392. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1999;341(24):1781-8.
393. Eisenberger MA, Walsh PC. Early androgen deprivation for prostate cancer? *The New England journal of medicine*. 1999;341(24):1837-8.
394. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The Lancet Oncology*. 2006;7(6):472-9.
395. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(4):800-7.
396. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, Debois M, et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846--a phase III study. *The Journal of urology*. 2004;172(3):923-7.
397. Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, Emtage LA, Arkell DG, Wallace DM, et al. Phase III randomised study of zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *British journal of urology*. 1992;69(6):614-20.
398. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA, Jr., et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology*. 1995;46(2):220-6.

399. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *British journal of urology*. 1991;67(5):502-8.
400. Chang A, Yeap B, Davis T, Blum R, Hahn R, Khanna O, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(8):2250-7.
401. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1998;339(15):1036-42.
402. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Eisenberger M, Veith RW, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(20):1537-44.
403. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *European urology*. 2009;55(6):1269-77.
404. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):243-56.
405. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, Sanders K, Sydes MR. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2009;10(9):872-6.
406. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(11):1143-50.
407. Mason MD, Clarke NW, James ND, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AWS, et al. Adding Celecoxib With or Without Zoledronic Acid for Hormone-Naive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results From an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform, Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(14):1530-41.
408. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol*. 2006;79(3):278-84.
409. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1423-36.
410. Zincke H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate: significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. *Urology*. 1989;33(5):27-36.
411. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*. 2008;299(23):2760-9.

412. Ray GR, Bagshaw MA, Freiha F. External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1984;132(5):926-30.
413. Carter GE, Lieskovsky G, Skinner DG, Petrovich Z. Results of local and/or systemic adjuvant therapy in the management of pathological stage C or D1 prostate cancer following radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 1989;142(5):1266-70; discussion 70-1.
414. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(5):417-28.
415. Moul JW, Paulson DF. The role of radical surgery in the management of radiation recurrent and large volume prostate cancer. *Cancer*. 1991;68(6):1265-71.
416. Schellhammer PF, Kuban DA, el-Mahdi AM. Treatment of clinical local failure after radiation therapy for prostate carcinoma. *The Journal of urology*. 1993;150(6):1851-5.
417. Bales GT, Williams MJ, Sinner M, Thisted RA, Chodak GW. Short-term outcomes after cryosurgical ablation of the prostate in men with recurrent prostate carcinoma following radiation therapy. *Urology*. 1995;46(5):676-80.
418. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(11):2167-72.
419. Debruyne FJ, Murray R, Fradet Y, Johansson JE, Tyrrell C, Boccardo F, et al. Liarozole--a novel treatment approach for advanced prostate cancer: results of a large randomized trial versus cyproterone acetate. Liarozole Study Group. *Urology*. 1998;52(1):72-81.
420. Eisenberger MA. Chemotherapy for prostate carcinoma. NCI monographs : a publication of the National Cancer Institute. 1988(7):151-63.
421. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(10):2005-12.
422. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, et al. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(11):1754-61.
423. Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;32(2):307-16.
424. Sandler HM, Dunn RL, McLaughlin PW, Hayman JA, Sullivan MA, Taylor JM. Overall survival after prostate-specific-antigen-detected recurrence following conformal radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(3):629-33.
425. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):727-37.
426. Duchesne GM, Woo HH, King M, Bowe SJ, Stockler MR, Ames A, et al. Health-related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in

patients with asymptomatic, non-curable prostate cancer (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1192-201.

427. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(10):895-903.

428. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(2):429-34.

429. Trump DL. Commentary on "Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy." Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators, Genitourinary Medical Oncology Program, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48 [Epub 2012 Dec 10]; *N Engl J Med* 2013;368(6):584. *Urologic oncology*. 2013;31(8):1846.

430. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):152-60.

431. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1193-9.

432. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):1995-2005.

433. Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(17):3648-57.

434. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2014;371(5):424-33.

435. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(5):509-21.

436. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97.

437. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1147-56.
438. Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, Bui CN, Spalding J, Fizazi K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(1):179-85.
439. Fossa SD, Dearnaley DP, Law M, Gad J, Newling DW, Tveter K. Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1992;3(5):361-6.
440. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(4):607-15.
441. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *Journal of clinical oncology*. 2004;22(6):1025-33.
442. Sridhara R, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, Reyno LM, Egorin MJ. Evaluation of prostate-specific antigen as a surrogate marker for response of hormone-refractory prostate cancer to suramin therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(12):2944-53.
443. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(9):1868-75.
444. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9768):813-22.
445. Scher HI, Chung LW. Bone metastases: improving the therapeutic index. *Semin Oncol*. 1994;21(5):630-56.
446. Ernst DS, Tannock IF, Winqvist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3335-42.
447. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(11):879-82.
448. Robinson RG. Strontium-89--precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer*. 1993;72(11 Suppl):3433-5.
449. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European

- Organisation for Research and Treatment of Cáncer, Genitourinary Group. *European urology*. 2003;44(5):519-26.
450. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cáncer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993;25(5):805-13.
451. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cáncer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9810):39-46.
452. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cáncer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(6):1756-64.
453. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cáncer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1502-12.
454. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cáncer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(2):242-5.
455. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cáncer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1513-20.
456. Berry DL, Moynour CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, et al. Quality of life and pain in advanced stage prostate cáncer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2828-35.
457. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cáncer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):117-24.
458. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cáncer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3189-97.
459. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cáncer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9747):1147-54.
460. Eisenberger M, Hardy-Bessard A-C, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cáncer—PROSELICA. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(28):3198-206.

461. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, Shelton G, Judge T, Balog J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(3):958-67.
462. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, Ro JY, Sella A, Dexeus FH. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *The Journal of urology*. 1992;147(3 Pt 2):935-7.
463. Hall SJ, Klotz L, Pantuck AJ, George DJ, Whitmore JB, Frohlich MW, et al. Integrated safety data from 4 randomized, double-blind, controlled trials of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in patients with prostate cancer. *The Journal of urology*. 2011;186(3):877-81.
464. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(5):411-22.
465. Longo DL. New therapies for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(5):479-81.
466. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer*. 2009;115(16):3670-9.
467. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3089-94.
468. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(5):590-7.
469. Fossa S, Slee PT, Brausi M, Horenblas S, Hall R, Hetherington J, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(1):62-71.
470. Lorenzo-Gómez M. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. In: Salamanca© CdIdCAUd, editor. *Guía de buenas prácticas en investigación*. 1. Salamanca: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©; 2015. p. 41-53.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1. Abreviaturas utilizadas en el texto

ADN	Acido Desoxirribonucleico
cTNM	Tumor-Ganglios-Metástasis por Diagnóstico Clínico
DE	Disfunción Eréctil
DM	Diabetes Mellitus
GA	Grupo A (GA, n=170): pacientes que después de ser tratados de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical precisan tratamiento médico para el cáncer.
GB	Grupo B (GB, n=740): pacientes tratados de cáncer de próstata mediante prostatectomía radical sólo.
HBP	Hipertrofia benigna de próstata
HTA	Hipertensión arterial
HT	Hormonoterapia
HT1	Hormonoterapia con Abiraterona + Leuprorelina
HT2	Hormonoterapia con Bicalutamida
HT3	Hormonoterapia con Goserelina + Bicalutamida
HT4	Hormonoterapia con Leuprorelina
HT5	Hormonoterapia con Leuprorelina + Bicalutamida
HT6	Hormonoterapia con Leuprorelina + Enzalutamida
HT7	Hormonoterapia con Triptorelina
HT8	Hormonoterapia con Triptorelina + Bicalutamida
IMC	Índice de Masa Corporal
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LUTS	Low Urinary Tract Symptoms
PC	Prostate Cancer
PR	Prostatctomía Radical
PSA	Antígeno Prostático Específico
pTNM	Tumor-Ganglios-Metástasis posquirúrgico
SD	Desviación Estándar

ANEXO 2. Leyenda de tablas

Tabla 1. Opciones de tratamiento del cáncer de próstata por estadio

Tabla 2. Mortalidad cáncer específica en GA y GB.

Tabla 3. Edad en GA y GB.

Tabla 4. IMC en GA y GB.

Tabla 5. PSA en GA y GB.

Tabla 6. PSA en GA vivo y GA muerto.

Tabla 7. PSA en GB vivo y GB muerto.

Tabla 8. PSA en GA vivo y GB vivo.

Tabla 9. PSA en GA y GB muerto.

Tabla 10. cTNM en GA y GB.

Tabla 11. pTNM en GA y GB.

Tabla 12. pTNM en GA vivo y GA muerto.

Tabla 13. PSA en GB vivo y GB muerto.

Tabla 14. PSA en GA vivo y GB vivo.

Tabla 15. PSA en GA y GB muerto.

Tabla 16. Volumen prostático en GA y GB.

Tabla 17. Gleason en GA y GB.

Tabla 18. Gleason postquirúrgico en GA y GB.

Tabla 19. Gleason en GA vivo y GA muerto.

Tabla 20. Gleason en GB vivo y GB muerto.

Tabla 21. Gleason en GA vivo y GB vivo.

Tabla 22. PSA en GA y GB muerto.

Tabla 23. Distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Tabla 24. Comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos GA y GB.

Tabla 25. Distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA.

Tabla 26. Comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA.

Tabla 27. Distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GB.

Tabla 28. Comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GB.

Tabla 29. Distribución de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA y GB.

Tabla 30. Comparación de los márgenes afectados de la pieza en el grupo de pacientes entre grupos de supervivencia de GA y GB.

Tabla 31. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico y postquirúrgico.

Tabla 32. Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico y postquirúrgico.

Tabla 33. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A prequirúrgico.

Tabla 34. Comparación de la depresión en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 35. Comparación de patología respiratoria en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 36. Comparación de cardiopatía isquémica en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 37. Comparación de hipertensión arterial en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 38. Comparación de diabetes mellitus en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 39. Comparación de dislipemia en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 40. Comparación de hepatopatía en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 41. Comparación de hiperuricemia en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 42. Comparación de incontinencia urinaria en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 43. Comparación de síntomas del tracto urinario en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 44. Comparación de disfunción eréctil en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 45. Comparación de hiperplasia benigna de próstata en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 46. Comparación del tratamiento antiagregante en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 47. Comparación del alcoholismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 48. Comparación del tabaquismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 49. Comparación del extabaquismo en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 50. Comparación de cirugía abdominal en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 51. Comparación de cirugía pélvica en los subgrupos GA prequirúrgico.

Tabla 52. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A postquirúrgico.

Tabla 53. Comparación de la depresión en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 54. Comparación de patología respiratoria en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 55. Comparación de cardiopatía isquémica en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 56. Comparación de hipertensión arterial en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 57. Comparación de diabetes mellitus en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 58. Comparación de dislipemia en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 59. Comparación de hepatopatía en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 60. Comparación de hiperuricemia en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 61. Comparación de incontinencia urinaria en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 62. Comparación de síntomas del tracto urinario en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 63. Comparación de disfunción eréctil en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 64. Comparación del tratamiento antiagregante en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 65. Comparación del alcoholismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 66. Comparación del tabaquismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 67. Comparación del extabaquismo en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 68. Comparación de cirugía abdominal en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 69. Comparación de cirugía pélvica en los subgrupos GA postquirúrgico.

Tabla 70. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B prequirúrgico y postquirúrgico.

Tabla 71. Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B prequirúrgico y postquirúrgico.

Tabla 72. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

Tabla 73. Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

Tabla 74. Distribución de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

Tabla 75. Comparación de diagnósticos secundarios y condiciones entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

Tabla 76. Tiempo de seguimiento en GA vivos y muertos

Tabla 77. Tiempo de seguimiento en GB.

Tabla 78. Tiempo de seguimiento en GA y GB.

ANEXO 3.Leyenda de figuras

Figura 1. Desarrollo embriológico de la próstata.

Figura 2. Topografía prostática según el modelo de McNeal.

Figura 3. Relaciones topográficas de la próstata

Figura 4. Plexos venosos de la próstata

Figura 5. Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático

Figura 6. Ecografía transrectal. 1. Colocación del paciente e introducción de la sonda de ultrasonografía. 2. Visión ecográfica de la próstata (corte transversal) con zonas hipoecogénicas sospechosas de tumoración

Figura 7. RM multiparamétrica. Cortes transvesal y coronal con lesión sugestiva de cáncer de próstata con extensión extracapsular

Figura 8. Imágenes de PET/TC mostrando captación de trazador en próstata (1) y en cadenas iliácas primitivas (2)

Figura 9. Gleason score

Figura 10. Mortalidad cáncer específica en GA y GB.

Figura 11. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 12. Distribución de la edad.

Figura 13. Distribución del índice de masa corporal(IMC) en la muestra general.

Figura 14. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general.

Figura 15. Distribución del antígeno prostático (PSA).

Figura 16. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general del grupo A.

Figura 17. Distribución del antígeno prostático (PSA) en GA.

Figura 18. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general del grupo B.

Figura 19. Distribución del antígeno prostático (PSA) en GA y GB vivo.

Figura 20. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general del grupo A y B vivos.

Figura 21. Distribución del antígeno prostático (PSA) en GA y GB vivo.

Figura 22. Distribución del antígeno prostático (PSA) en la muestra general del grupo A y B muerto.

Figura 23. Distribución del antígeno prostático (PSA) en GA y GB muerto.

Figura 24. Distribución del estadio tumoral clínico (TNM) en la muestra general.

Figura 25. Distribución del estadio tumoral clínico (cTNM).

Figura 26. Distribución del estadio tumoral (pTNM) en la muestra general.

Figura 27. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en la muestra general del grupo A.

Figura 28. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en GA.

Figura 29. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en la muestra general del grupo B.

Figura 30. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en GA y GB vivo.

Figura 31. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en la muestra general del grupo A y B vivos.

Figura 32. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en GA y GB vivo.

Figura 33. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en la muestra general del grupo A y B muerto.

Figura 34. Distribución del Estadio Tumoral (pTNM) en GA y GB muerto.

Figura 35. Distribución del volumen prostático en la muestra general.

Figura 36. Distribución del volumen prostático.

Figura 37. Distribución del Gleason en la muestra general.

Figura 38. Distribución del Gleason.

Figura 39. Distribución del Gleason en la muestra general.

Figura 40. Distribución del Gleason postquirúrgico.

Figura 41. Distribución del Gleason en la muestra general del grupo A.

Figura 42. Distribución del Gleason en GA.

Figura 43. Distribución del Gleason en la muestra general del grupo B.

Figura 44. Distribución del Gleason en GA y GB vivo.

Figura 45. Distribución del Gleason en la muestra general del grupo A y B vivos.

Figura 46. Distribución del Gleason en GA y GB vivo.

Figura 47. Distribución del Gleason en la muestra general del grupo A y B muerto.

Figura 48. Distribución del Gleason en GA y GB muerto.

Figura 49. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A prequirúrgico y postquirúrgico.

Figura 50. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A prequirúrgico en los diferentes tratamientos de hormonoterapia.

Figura 51. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo A postquirúrgico en los diferentes tratamientos de hormonoterapia.

Figura 52. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios en el grupo B prequirúrgico y postquirúrgico.

Figura 53. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios entre los grupos GA prequirúrgico y GB prequirúrgico.

Figura 54. Distribución de porcentajes de los diagnósticos secundarios entre los grupos GA postquirúrgico y GB postquirúrgico.

Figura 55. Cambio de proporción de pacientes con depresión en GA pre y post-tratamiento.

Figura 56. Cambio de proporción de pacientes con patología respiratoria en GA pre y post-tratamiento.

Figura 57. Cambio de proporción de pacientes con cardiopatía isquémica en GA pre y post-tratamiento.

Figura 58. Cambio de proporción de pacientes con HTA en GA pre y post-tratamiento.

Figura 59. Cambio de proporción de pacientes con diabetes mellitus en GA pre y post-tratamiento.

Figura 60. Cambio de proporción de pacientes con dislipemia en GA pre y post-tratamiento.

Figura 61. Cambio de proporción de pacientes con hepatopatía en GA pre y post-tratamiento.

Figura 62. Cambio de proporción de pacientes con hiperuricemia en GA pre y post-tratamiento.

Figura 64. Cambio de proporción de pacientes con disfunción eréctil en GA pre y post-tratamiento.

Figura 65. Cambio de proporción de pacientes con alcoholismo en GA pre y post-tratamiento.

Figura 66. Cambio de proporción de pacientes con tabaquismo en GA pre y post-tratamiento.

Figura 67. Distribución del tiempo de seguimiento en grupos de supervivencia de GA.

Figura 68. Distribución del tiempo de seguimiento entre GA vivos y muertos.

Figura 69. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general del grupo B.

Figura 70. Distribución del tiempo de seguimiento entre GB.

Figura 71. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general del grupo A y B.

Figura 72. Distribución del tiempo de seguimiento entre GA y GB.

Figura 73. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento entre grupos A y B.

Figura 74. Relación entre el tiempo de seguimiento y la depresión posquirúrgica del grupo A.

Figura 75. Relación entre el tiempo de seguimiento y la patología respiratoria posquirúrgica del grupo A.

Figura 76. Relación entre el tiempo de seguimiento y la cardiopatía isquémica posquirúrgica del grupo A.

Figura 77. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hipertensión arterial posquirúrgica del grupo A.

Figura 78. Relación entre el tiempo de seguimiento y la diabetes mellitus posquirúrgica del grupo A.

Figura 79. Relación entre el tiempo de seguimiento y la dislipemia posquirúrgica del grupo A.

Figura 80. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hepatopatía posquirúrgica del grupo A.

Figura 81. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hiperuricemia posquirúrgica del grupo A.

Figura 82. Relación entre el tiempo de seguimiento y la incontinencia urinaria posquirúrgica del grupo A.

Figura 83. Relación entre el tiempo de seguimiento y la disfunción eréctil posquirúrgica del grupo A.

Figura 84. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento antiagregante posquirúrgico del grupo A.

Figura 85. Relación entre el tiempo de seguimiento y el alcoholismo posquirúrgico del grupo A.

Figura 86. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tabaquismo posquirúrgico del grupo A.

Figura 87. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tabaquismo posquirúrgico del grupo A.

Figura 88. Relación entre el tiempo de seguimiento y la presencia de cirugía abdominal posquirúrgica del grupo A.

Figura 89. Relación entre el tiempo de seguimiento y la presencia de cirugía pélvica posquirúrgica del grupo A.

Figura 90. Relación entre el tiempo de seguimiento y la depresión posquirúrgica del grupo B.

Figura 91. Relación entre el tiempo de seguimiento y la patología respiratoria posquirúrgica del grupo B.

Figura 92. Relación entre el tiempo de seguimiento y la cardiopatía isquémica posquirúrgica del grupo B.

Figura 93. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hipertensión arterial posquirúrgica del grupo B.

Figura 94. Relación entre el tiempo de seguimiento y la diabetes mellitus posquirúrgica del grupo B.

Figura 95. Relación entre el tiempo de seguimiento y la dislipemia posquirúrgica del grupo B.

Figura 96. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hepatopatía posquirúrgica del grupo B.

Figura 97. Relación entre el tiempo de seguimiento y la hiperuricemia posquirúrgica del grupo B.

Figura 98. Relación entre el tiempo de seguimiento y la incontinencia urinaria posquirúrgica del grupo B.

Figura 99. Relación entre el tiempo de seguimiento y la disfunción eréctil posquirúrgica del grupo B.

Figura 100. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento antiagregante posquirúrgico del grupo B.

Figura 101. Relación entre el tiempo de seguimiento y el alcoholismo posquirúrgico del grupo B.

Figura 102. Relación entre el tiempo de seguimiento y el tabaquismo posquirúrgico del grupo B.

Figura 103. Relación entre el tiempo de seguimiento y el extabaquismo posquirúrgico del grupo B.

Figura 104. Relación entre el tiempo de seguimiento y la presencia de cirugía abdominal posquirúrgica del grupo B.

Figura 105. Relación entre el tiempo de seguimiento y la presencia de cirugía pélvica posquirúrgica del grupo B.

