

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Análisis comparativo entre la prostatectomía radical y la
radioterapia con bloqueo androgénico en el cáncer de
próstata localizado de alto riesgo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jorge Caño Velasco

Directores

Felipe Herranz Amo
Carlos Hernández Fernández

Madrid
Ed. electrónica 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA
PROSTATECTOMÍA RADICAL Y LA RADIOTERAPIA
CON BLOQUEO ANDROGÉNICO EN EL CÁNCER DE
PRÓSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO**

Autor

D. JORGE CAÑO VELASCO

Directores

Dr. D. Felipe Herranz Amo y Dr. D. Carlos Hernández Fernández

Madrid, 2019

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

**Programa de Doctorado en
Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas**

Departamento de Cirugía



**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA
PROSTATECTOMÍA RADICAL Y LA RADIOTERAPIA
CON BLOQUEO ANDROGÉNICO EN EL CÁNCER DE
PRÓSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO**

Autor

D. JORGE CAÑO VELASCO

Directores

Dr. D. Felipe Herranz Amo y Dr. D. Carlos Hernández Fernández

Madrid, 2019

*A todo el equipo de Urología
del Hospital General Universitario Gregorio Marañón
por todo el cariño y las enseñanzas recibidas.
Y sobre todo, a mi familia, por su apoyo incesante.*

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. D. Felipe Herranz Amo, por su entusiasmo, carisma, dedicación e incesante trabajo. Por la ayuda constante y desinteresada brindada hacia los residentes y a todo el equipo de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Gracias por transmitir la visión más humana de la Medicina.

Al Dr. D. Carlos Hernández Fernández, por su gran labor como jefe de Servicio de Urología de nuestro hospital, por haber confiado en mí, por ser muestra del trabajo bien hecho y profesionalidad.

A todo el equipo de Urología de nuestro centro, adjuntos y residentes, por todas las enseñanzas recibidas, por vuestro apoyo dentro y fuera del hospital, por ser ejemplo de entusiasmo y trabajo permanente. Y sobre todo, gracias al Dr. Guillermo Barbas Bernardos y a la Dra. Lucía Polanco Pujol, por vuestro apoyo continuo y vuestra impecable amistad.

Al Servicio de Oncología Radioterápica y a la Dra. Carmen González San Segundo, por ayudarnos con la recopilación de datos y por su trabajo multidisciplinar con nuestro Servicio.

Y por último, y no menos importante, gracias a mi familia, por transmitirme los valores que hoy considero fundamentales en mi vida, y enseñarme que quien algo se propone, con esfuerzo y tesón puede llegar a conseguirlo.

ABREVIATURAS

- ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology and Oncology.
- AUA: American Urological Association.
- BT: Braquiterapia.
- CaP: Cáncer de próstata.
- CaPSURE: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor.
- CPAR: Cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo.
- EAU: European Association of Urology.
- FACT-G: Funcional Assessment of Cancer Therapy General.
- HIFU: High intensity focused ultrasound.
- HR: Hazard ratio.
- HRQoL: Health-related quality of life.
- HT: Deprivación androgénica.
- IQR: Rango intercuartílico.
- ISUP: International Society of Urological Pathology.
- LFD: Linfadenectomía.
- MCE: Mortalidad cáncer específica.
- MG: Mortalidad global.
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network.
- NNT: Número (de pacientes) que es necesario tratar.
- OR: Odds ratio.
- PET-TC: Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.
- PHI: Prostate Health Index.
- PI-RADS: Prostate Imaging- Reporting and Data System.
- PSA: Antígeno específico prostático.
- PSA-DT: Tiempo de duplicación de PSA.
- PSAv: Velocidad de PSA.
- PSMA: Antígeno prostático específico de membrana.
- PR: Prostatectomía radical.
- RB: Recidiva bioquímica.
- RMNmp: Resonancia magnética nuclear multiparamétrica.
- RT: Radioterapia.
- RTOG-ASTRO Phoenix: Radiation Therapy Oncology Group- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology.
- RTR: Radioterapia de rescate.
- SCE: Supervivencia cáncer específica.
- SG: Supervivencia global.
- SLE: Supervivencia libre de enfermedad.
- SLR: Supervivencia libre de recidiva bioquímica.
- TC: Tomografía computarizada.
- TOAD: Timing of Androgen Deprivation
- UCLA-PCI: University of California Los Angeles Prostate Cancer Index.
- UCSF-CAPRA: The University of California, San Francisco-cancer of the Prostate Risk Assesment.

INDICE:

• ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS DOCTORAL.	1
• RESUMEN.	3
• ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN:	13
1.1 – Epidemiología.	14
1.2 – Histopatología.	15
1.3 – Diagnóstico.	17
1.4 – Estadificación y clasificación TNM.	19
1.5 – Clasificación por grupos de riesgo de recidiva.	21
1.6– Tratamientos en el cáncer de próstata de alto riesgo.	28
Recomendaciones de las guías clínicas.	
1.7 – Linfadenectomía: indicaciones, extensión y beneficio terapéutico de la linfadenectomía.	29
1.8 – Recidiva bioquímica.	36
1.8.1 – Recidiva bioquímica después de prostatectomía.	37
1.8.2 – Recidiva bioquímica después de radioterapia.	40
1.8.3 – Criterios de recidiva bioquímica según las guías clínicas.	42
1.8.4 – Factores pronósticos de RB.	43
1.9 – Tratamientos de rescate después de recidiva bioquímica.	43
1.9.1 – Después de prostatectomía.	44
1.9.2 – Después de radioterapia.	46
1.10 – Mortalidad global y cáncer específica.	52
1.10.1 – Después de prostatectomía.	52

1.10.2 – Después de radioterapia.	54
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
2.1– Hipótesis.	58
2.2– Objetivos.	60
2.2.1– Objetivo principal.	60
2.2.2– Objetivos secundarios.	60
3. MATERIAL Y MÉTODO.	61
3.1 – Periodo y población del estudio	62
3.2 – Tipo de estudio.	62
3.3 – Obtención de los datos.	63
3.4 – Diagnóstico y estudio de extensión tumoral.	63
3.5 – Tratamientos aplicados.	63
3.6 – Seguimiento realizado.	64
3.7 – Criterios de recidiva bioquímica.	64
3.8 – Descripción de las variables estudiadas.	65
3.8.1– Variables clínicas.	65
3.8.2– Tratamiento realizado.	65
3.8.3– Variables anatómo-patológicas recogidas después de la prostatectomía.	65
3.8.4– Variables recogidas después de la radioterapia.	65
3.8.5– Variables recogidas durante el seguimiento.	66
3.8.6– Variables calculadas en base a otras variables recogidas.	67
3.9 – Confidencialidad de los datos.	67
3.10 – Análisis estadístico.	67
4. RESULTADOS.	69

4.1 – Descripción de la población del estudio.	70
4.1.1 – Variables clínicas.	70
4.1.2 – Variables patológicas.	71
4.1.3 – Relación entre las características clínicas y patológicas.	72
4.1.4 – Seguimiento de la serie.	74
4.2 – Homogeneidad de ambas series (búsqueda de sesgos).	76
4.3 – Diferencias en la supervivencia libre de recidiva (SLR).	78
4.3.1. – Supervivencia libre de recidiva de la serie bruta.	78
4.3.2 – Supervivencia libre de recidiva bruta según el tratamiento primario.	79
4.3.3 – Diferencias en la supervivencia libre de recidiva (SLR) entre ambos grupos de tratamiento, después del tratamiento de rescate post-recidiva bioquímica.	83
4.4 – Diferencias en la supervivencia global (SG).	90
4.4.1 – Supervivencia global bruta de la serie.	90
4.4.2 – Supervivencia global bruta estimada según el tratamiento primario.	91
4.5 – Diferencias en la supervivencia cáncer específica (SCE).	96
4.5.1 – Supervivencia cáncer específica bruta estimada de la serie.	96
4.5.2 – Supervivencia cáncer específica bruta estimada según el tratamiento primario.	97
4.6 – Relación entre la aparición de un 2º tumor durante el seguimiento y el tratamiento primario.	101
5. DISCUSIÓN:	103
5.1– Variables clínicas y patológicas.	104

5.2– Seguimiento de las series.	107
5.3– Homogeneidad.	108
5.4– Supervivencia libre de recidiva (SLR).	118
5.5– Supervivencia global (SG).	123
5.6– Supervivencia cáncer específica (SCE).	129
5.7– Segundos tumores.	138
6. CONCLUSIONES.	147
7. BIBLIOGRAFÍA.	151

INDICE DE TABLAS:

Tabla I - Porcentaje de complicaciones globales según el tipo de LFD.	34
Tabla II - Porcentaje de linfocitos según el tipo de LFD.	35
Tabla III - Variables clínicas de la serie.	70
Tabla IV - Variables patológicas de las pacientes tratados con prostatectomía.	72
Tabla V - Comparación entre el score de Gleason de la biopsia y el de la prostatectomía.	73
Tabla VI - Exactitud, infragradación y supragradación del score de Gleason en la biopsia de próstata.	73
Tabla VII - Relación entre el estadio clínico y patológico.	74
Tabla VIII - Situación de los pacientes al final del estudio.	75
Tabla IX - Causa del exitus al final del seguimiento.	76
Tabla X - Análisis de sesgos entre ambos tratamientos.	76
Tabla XI - Supervivencia libre de recidiva bruta estimada de la serie.	78
Tabla XII - Supervivencia libre de recidiva estimada según el tratamiento primario.	80
Tabla XIII - Análisis univariable de las variables que pueden influir en la SLR.	80
Tabla XIV - Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la SLR.	82
Tabla XV - Tratamientos de rescate en función del tratamiento primario.	83
Tabla XVI - Estimación de la SLR según el tratamiento aplicado.	86
Tabla XVII - Análisis uni y multivariable de las variables que pueden influir en la SLR tras tratamiento de rescate.	89

Tabla XVIII - Supervivencia global de la serie.	90
Tabla XIX - Supervivencia global (SG) según el tipo de tratamiento primario.	92
Tabla XX - Análisis univariable de las variables que pueden influir en la SG.	92
Tabla XXI - Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la SG.	94
Tabla XXII - Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la SG.	95
Tabla XXIII - Supervivencia cáncer específica(SCE) estimada de la serie.	96
Tabla XXIV - SCE bruta estimada según el tipo de tratamiento primario.	98
Tabla XXV - Análisis univariable de las variables que pueden influir en la SCE.	98
Tabla XXVI - Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la SCE.	100
Tabla XXVII - Análisis univariable de las variables que pueden influir en la aparición de un 2º tumor en el total de la serie.	102
Tabla XXVIII - Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la aparición de un 2º tumor en el total de la serie.	102
Tabla XXIX - Tiempos de seguimiento.	107
Tabla XXX - Tamaño muestral, edad de inclusión y diferencias de edad.	109
Tabla XXXI - Estadio patológico, estadio clínico y niveles de PSA.	112
Tabla XXXII - Tratamiento adyuvante (HT) asociado al tratamiento primario:	116
Tabla XXXIII - Supervivencia global y mortalidad global (SG/MG) según el	126

tratamiento primario.

Tabla XXXIV – Supervivencia cáncer específica y mortalidad cáncer específica (SCE/MCE) según el tratamiento primario. 134

Tabla XXXV- Tamaño muestral, seguimiento e incidencia de 2º tumores según tipo de tratamiento primario. 144

Tabla XXXVI - Riesgo de cáncer vesical tras RT en comparación con no RT de distintas series. 145

INDICE DE FIGURAS:

Gráfico I – Supervivencia libre de recidiva bruta de la serie estimada - Kaplan-Meier.	78
Gráfico II – Supervivencia libre de recidiva bruta estimada según el tratamiento primario aplicado - Kaplan-Meier.	79
Gráfico III – Supervivencia libre de recidiva. 1A : después del tratamiento primario y 1B : después del tratamiento de rescate.	87
Gráfico IV – Supervivencia libre de recidiva bruta estimada comparando los pacientes del grupo de PR con tratamiento de rescate (RT o RT+HT) - Kaplan-Meier.	88
Gráfico V – Supervivencia global bruta estimada de la serie – Kaplan-Meier.	90
Gráfico VI – Supervivencia global bruta según el tratamiento primario.	91
Gráfico VII – Supervivencia cáncer específica bruta estimada de la serie.	96
Gráfico VIII – Supervivencia cáncer específica bruta estimada según el tratamiento primario.	97

ACTIVIDAD CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS DOCTORAL.

- **Artículos publicados.**

-DIFERENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO SEGÚN EL TRATAMIENTO PRIMARIO APLICADO. Caño Velasco J, Herranz Amo F, Barbas Bernardos G, Polanco Pujol L, Hernández Cavieres J, Lledó García E, Hernández Fernández C. Actas Urol Esp. 2019 Mar; 43(2):91-98. doi: 10.1016/j.acuro.2018.06.006. Epub 2018 Sep 21.

- INCIDENCIA DE SEGUNDOS TUMORES EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO SEGÚN EL TRATAMIENTO PRIMARIO APLICADO. Caño Velasco J, Herranz Amo F, Barbas Bernardos G, Polanco Pujol L, Lledó García E, Hernández Fernández C. Actas Urol Esp. 2019 Jan - Feb; 43(1):18-25. doi: 10.1016/j.acuro.2018.07.002. Epub 2018 Aug 14.

- **Artículos admitidos pendientes de publicación.**

- CONTROL ONCOLÓGICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL Y RT DE RESCATE EN COMPARACIÓN CON RADIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA PRIMARIA. Caño Velasco J, Herranz Amo F, Barbas Bernardos G, Polanco Pujol L, Verdú Tartajo F, Lledó García E, Hernández Fernández C.. Actas Urológicas Españolas 2018.

- **Comunicaciones a Congresos.**

- **INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO PRIMARIO EN EL DESARROLLO DE SEGUNDOS TUMORES EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO. 1er autor.** Congreso Nacional Toledo junio 2016 LXXXI.

- **EFFECTO EN LA SLR DEL TRATAMIENTO PRIMARIO MÁS TRATAMIENTO DE RESCATE EN LOS PACIENTES DE CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO. 1er autor.** Congreso Nacional de Toledo junio 2016 LXXXI.

- **EFFECTO DEL TRATAMIENTO PRIMARIO EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO. 1er autor.** LXXXII Congreso Nacional de Urología. Sevilla , 7 al 10 de Junio de 2017.

- **CONTROL ONCOLÓGICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL Y RT DE RESCATE EN COMPARACIÓN CON RADIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA PRIMARIA. 1er autor.** 19ª Congreso SUM, La Granja 18 y 19 de mayo de 2018.

RESUMEN:

Introducción y objetivos: La incidencia del cáncer de próstata se ha incrementado en los últimos años, constituyendo el cáncer más común en varones europeos mayores de 70 años, probablemente debido al envejecimiento poblacional, el uso de test útiles en la detección precoz y las mejoras en las técnicas de biopsia prostática, entre otros aspectos.

Sin embargo, el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo (CPAR) sigue estando en controversia hoy en día. Las Guías Clínicas actuales de la EAU recomiendan en este grupo de pacientes con una expectativa mayor de 10 años, la prostatectomía radical (PR) dentro de un tratamiento multimodal asociada a una linfadenectomía extendida. De la misma forma también se recomienda el tratamiento con radioterapia externa con deprivación androgénica (RT±HT) durante 2-3 años.

No existe una evidencia científica de alto nivel sobre qué tratamiento primario proporciona una ventaja en la supervivencia global (SG), supervivencia cáncer específica (SCE) y supervivencia libre de recidiva (SLR); y por lo tanto, sobre cuál debe ser el tratamiento primario de elección.

Nuestros objetivos son analizar las diferencias en supervivencia, así como sus factores predictores, en este grupo de pacientes según su tratamiento primario: PR o RT+HT. Además, dada la importancia del tratamiento multimodal, comparamos la SLR en aquellos pacientes con CPAR tratados de forma primaria con RT+HT frente a PR rescatados con RTR (RT rescate) con o sin HT tras recidiva bioquímica (RB).

Por último, la aparición de segundos tumores primarios (STP) en pacientes con CPAR debe tenerse en cuenta en la evolución natural de la enfermedad. Por ello, evaluamos la influencia del tratamiento primario con intención curativa de dichos pacientes en el desarrollo de segundos tumores primarios.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de cohortes de 286 pacientes con CPAR diagnosticados entre los años 1996 y 2008, tratados mediante PR (n=145) o RT+HT (n=141).

Las variables cuantitativas se han representado por la mediana y el rango intercuartílico (IQR) y las cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas la t de Student.

Utilizamos el método de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia y el test de log-rank para evaluar las diferencias entre las distintas categorías de las variables. Para la identificación de factores de riesgo con posible influencia en la supervivencia o relacionados con la aparición de un segundo tumor durante el seguimiento se ha utilizado un análisis uni y multivariante mediante la regresión de Cox.

Para el análisis de la SLR tras tratamiento de rescate, realizamos un subanálisis de 226 pacientes, tratados de forma primaria con RT+HT(n=137) o PR(n=89), tras descartar a aquellos pacientes con RB tras PR que no fueron rescatados con intención curativa por RB tardía con tiempo de duplicación de PSA (PSADT) muy largo y edad elevada (HT, abstención terapéutica)(n=56) y a aquellos rescatados con PR o crioterapia en caso de RB tras RT+HT primaria (n=4).

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 117,5 (IQR 87-158) meses.

-Supervivencia global y cáncer específica: La SG fue mayor ($p=0,04$) en los pacientes con PR, mientras que no existieron diferencias ($p=0,44$) en la SCE entre ambos grupos. Sin embargo, el tipo de tratamiento primario no se relacionó con la SG ni SCE. La edad ($p=0,002$), la aparición durante el seguimiento de un segundo tumor ($p=0,0001$) y el estadio cT3a ($p=0,009$) se comportaron como variables predictoras independientes de SG. Ninguna de las variables se comportó como variable predictora independiente de SCE, aunque la recidiva bioquímica tras tratamiento de rescate (HR 6,96; $p=0,058$) y la aparición de un segundo tumor durante el seguimiento presentaron una tendencia importante a la significación estadística, reduciendo este último la mortalidad cáncer específica (HR 0,16, IC 95% 0,02-1,18, $p=0,07$).

-Supervivencia libre de recidiva: Tras RT+HT recidivaron 36(25,5%) pacientes, y 97(66,9%) casos tras PR ($p<0,0001$). Al comparar los tratamientos primarios, la SLR a los 5 y 10 años fue mayor tras RT+HT frente a PR en monoterapia ($p=0,000$). El PSA ($p=0,000$) y el tratamiento inicial ($p=0,000$) se comportaron

como variables predictoras independientes de recidiva bioquímica. La PR multiplicó el riesgo de RB por 3,46 veces.

La estimación de la SLR a los 5 y 10 años después de PR+RTR fue de 89,7% y 87,1%; mientras que tras RT+HT primaria fue de 91,6% y 71,1% respectivamente ($p=0,01$). El único factor que se comportó como predictor independiente de SLR fue el tratamiento multimodal mediante PR+RTR cuando se presentó la RB ($HR=2,39$, $p=0,01$).

-Segundos tumores primarios: Al final del seguimiento, 60 pacientes (21%) habían desarrollado un segundo tumor primario. En el grupo de PR se localizó en la pelvis en 13(9%) casos y en 8(5,7%) casos en los tratados con RT+HT($p=0,29$). Las localizaciones más frecuentes por órganos fueron: colorrectal en 17 (28,3%) pacientes, pulmón en 11(18,3%) pacientes y vejiga en 6(10%) pacientes. En el análisis multivariable, los tratados con RT+HT duplicaban el riesgo de segundo tumor ($HR=2,41$, IC95% 1,31-4,34, $p=0,005$) con respecto a los pacientes tratados con PR. La edad y la RTR no se comportaron como factores predictores independientes.

Conclusiones:

-Supervivencia global y cáncer específica: En nuestra serie el tratamiento primario no se relacionó con la SG ni SCE en pacientes con CPAR. La edad, la aparición de un 2º tumor y el estadio cT3a se comportaron como variables predictoras independientes de mortalidad global.

-Supervivencia libre de recidiva: La estimación de la SLR fue mayor de forma significativa en el grupo de pacientes tratados con RT+HT frente a los tratados con PR. Sin embargo, el tratamiento secuencial con prostatectomía radical y radioterapia de rescate (PR+RTR) en caso de recidiva aumentó de forma significativa la SLR al final del estudio, frente al tratamiento con RT+HT.

-Segundos tumores primarios: La aparición de un 2º tumor durante el seguimiento se relacionó con el tratamiento primario administrado. El tratamiento con RT+HT multiplicó por 2 la probabilidad de desarrollar un segundo tumor con respecto al tratamiento con PR.

ABSTRACT:

Introduction and objectives: The incidence of prostate cancer has increased in recent years, representing the most common cancer in European males over 70 years old, probably due to population aging, the use of better tests in early detection and improvements in prostate biopsy techniques, among other aspects.

However, the treatment of high-risk localised prostate cancer (HRLPC) remains controversial nowadays. Current clinical EAU guidelines recommend in this group of patients with a life expectancy greater than 10 years, radical prostatectomy (RP) within a multimodal treatment associated with an extended lymphadenectomy. Furthermore, treatment with external radiotherapy and androgen deprivation therapy (RT+HT) for 2-3 years is also recommended.

There is no high-level evidence as to which primary treatment provides an overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) and recurrence-free survival (RFS) advantage in HRLPC; and therefore, on which should be the primary treatment of choice.

Our aim was to analyze the differences in survival and predictive factors in this group of patients, according to their primary treatment (RP or RT+HT). In addition, since multimodal treatment plays a cardinal role, we compared RFS in patients with HRLPC treated primarily with RT+HT versus RP and salvage RT (sRT) with or without HT when biochemical recurrence (BCR) appeared.

Finally, the onset of second primary tumours (SPT) should be considered in HRLPC patients in the natural course of the disease. This is why we also evaluated the influence of primary treatment with curative intent for these patients on the development of second primary tumours.

Material and methods: A retrospective cohort study of 286 patients with HRLPC diagnosed between 1996 and 2008, treated by RP (n=145) or RT+HT (n=141).

Quantitative variables have been represented by the median and the interquartile range (IQR) and qualitative variables by absolute frequencies and percentages.

The homogeneity of both series was analyzed using the Chi-squared test for the qualitative variables, and the Student's t-test for the quantitative variables.

The Kaplan-Meier method has been used to evaluate survival and the log-rank test has been used to evaluate the contrast between the different categories of the variables. Uni and multivariate analysis have been performed using Cox regression to determine variables with an impact on survival or related to the appearance of a SPT during follow-up.

For RFS after salvage treatment analysis, we performed a subanalysis of 226 patients, treated primarily with RT+HT (n = 137) or RP (n = 89). Those patients with BCR after RP that were not rescued with curative intent for late BCR with very long PSA duplication time (PSADT) and high age (HT, therapeutic abstinence) (n = 56) and those rescued with RP or cryotherapy in case of BCR after primary RT+HT (n = 4) were discarded.

Results: The median follow-up was 117,5 (IQR 87-158) months.

-Overall survival and cancer-specific survival: The OS was longer ($p=0,04$) in the RP patients, while there were no differences ($p=0,44$) in CSS between both groups. The type of primary treatment was not related to OS or CSS. Age ($p=0,002$), the onset during follow-up of a SPT ($p=0,0001$), and stage cT3a ($p=0,009$) behaved as independent predictive variables of OS. None of the variables analyzed behaved as an independent predictive variable of CSS, although BCR after salvage treatment (HR=6,96; $p=0,058$), and the onset of a STP during follow-up showed a trend towards statistical significance reducing cancer specific mortality (HR 0,16, 95%CI 0,02-1,18, $p=0,07$).

-Recurrence-free survival: After RT+HT, 36 (25,5%) patients relapsed, and after RP 97 (66,9%) ($p<0,0001$). When comparing the primary treatments, the RFS at 5 and 10 years was higher after RT+HT versus RP in monotherapy ($p=0,000$). PSA ($p=0,000$) and primary treatment ($p=0,000$) behaved as independent predictive variables of BCR. RP multiplied the BCR risk by 3,46.

The estimation of RFS at 5 and 10 years after RP+sRT was 89,7% and 87,1%, while after primary RT+HT was 91,6% and 71,1%, respectively ($p=0,01$). The only factor that behaved as an independent predictor of RFS was the multimodal treatment with RP+sRT when BCR appeared ($HR=2,39$, $p=0,01$).

-Second primary tumours: At the end of follow-up, 60 patients (21%) had developed a SPT. In the RP group it was located in the pelvis in 13 (9%) cases, and those treated with RT+HT in 8 (5,7%) cases ($p=0,29$). The most common organs affected were: colo-rectal in 17 (28,3%) patients, lung in 11 (18,3%), and the bladder in 6 (10%) patients. In the multivariable analysis, the risk of a SPT doubled for those treated with RT+HT ($HR=2,41$, 95%CI 1,31-4,34, $p=0,005$) compared to the patients treated with RP. Age and sRT did not behave as independent risk factors.

Conclusions:

- Overall survival and cancer-specific survival: Primary treatment did not relate to OS or CSS in patients with HRLPC. Age, the onset during follow-up of a SPT and stage cT3a behaved as independent predictive variables of OS.

-Recurrence-free survival: RFS was significantly higher in the group RT+HT patients compared to RP group. However, multimodal treatment with RP+sRT in case of BCR, significantly improves RFS versus treatment with RT+HT in HRLPC.

-*Second primary tumours*: The onset of a second primary tumour was related with the primary treatment given; the risk for those treated with RT+HT therapy doubled.

1 – INTRODUCCIÓN.

1 – INTRODUCCIÓN:

1.1– EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia del cáncer de próstata (CaP) se ha incrementado en los últimos años, probablemente debido al envejecimiento poblacional, el uso de test útiles en la detección precoz y las mejoras en las técnicas de biopsia prostática, entre otros aspectos.

Constituye el cáncer más común en varones europeos mayores de 70 años¹. Las tasas de incidencia más elevadas se dan en los países desarrollados, influenciado en parte por el mayor uso del antígeno prostático específico (PSA) para su cribado. En contraposición, los países asiáticos presentan las tasas más bajas².

Representa el 12% de los tumores diagnosticados en Europa³. Es el segundo tumor más frecuente en España tras el cáncer de pulmón, siendo su edad media al diagnóstico 69 años, y cerca del 90% son localizados al diagnóstico⁴. Ocupa el tercer lugar en términos de mortalidad cáncer específica (MCE) en nuestro país⁵.






Sus principales factores de riesgo son la edad, la raza y la presencia de antecedentes familiares de cáncer de próstata. Más del 75% de los nuevos casos son diagnosticados en mayores de 65 años. Entre el 10-15% de estos pacientes presentan antecedentes familiares de cáncer de próstata, aumentando el riesgo de forma exponencial si son de primer grado^{6,7}. Son múltiples los estudios que relacionan la variación genética en *8q24* con el

mayor riesgo de cáncer de próstata⁸. La tasa de incidencia en negros afro-americanos es 1,6 veces mayor², siendo biológica y genéticamente más agresivo⁹ en este grupo de pacientes. Los andrógenos juegan un papel fundamental en la carcinogénesis prostática, aumentando el riesgo con el aumento de la concentración sérica de testosterona¹⁰. También se han relacionado como factores de riesgo la dieta, la obesidad, el ejercicio físico, el déficit de vitamina D, la inflamación crónica y el consumo de alcohol, entre otros¹¹.

1.2 – HISTOPATOLOGÍA.

El 85% de los adenocarcinomas se localizan en la región periférica prostática, y el mismo porcentaje son multifocales. Generalmente, el volumen tumoral se correlaciona con su estadio, así la extensión extraprostática es poco frecuente en tumores <0,5 cm³, y aquellos <4 cm³ raramente presentan afectación linfática o invasión de las vesículas seminales¹².

El grado histológico es definido por el score de Gleason¹³, el cual queda establecido por la suma de los dos patrones glandulares más frecuentes, numerándose cada uno de ellos del 1 al 5, siendo el 5 el patrón más indiferenciado. Aquellos patrones que representen menos del 5% del área tumoral no han de ser considerados. Si únicamente existe un único patrón, el patrón primario y secundario será el mismo¹². La presencia de un tercer patrón¹⁴, 4 ó 5, sobre todo si representa >5% del volumen, es un factor pronóstico para el desarrollo de recidiva bioquímica posterior.

	①	Small, uniform glands with minimal nuclear changes
	②	Medium-sized acini, still separated by stroma but more closely arranged
	③	The most common finding in prostate cancer biopsies, show marked variation in glandular size and organisation with infiltration of stroma and neighbouring tissues
	④	Markedly atypical cells with extensive infiltration into surrounding tissues
	⑤	Sheets of undifferentiated cancer cells

Epstein et al¹⁵ proponen una modificación del sistema de graduación, estableciendo únicamente 5 grados histológicos (ISUP- *International Society of Urological Pathology*) en los que se desestima la consideración de los scores de Gleason 2-5, con lo que se trata de reducir el sobretratamiento del cáncer de próstata.

Grade group 1 (Gleason score 3 + 3 = 6): Only individual discrete well-formed glands
Grade group 2 (Gleason score 3 + 4 = 7): Predominantly well-formed glands with lesser component of poorly formed/fused/cirriiform glands
Grade group 3 (Gleason score 4 + 3 = 7): Predominantly poorly formed/fused/cirriiform glands with lesser component of well-formed glands
Grade group 4 (Gleason score 8)
- Only poorly formed/fused/cirriiform glands or
- Predominantly well-formed glands and lesser component lacking glands
- Predominantly lacking glands and lesser component of well-formed glands
Grade group 5 (Gleason scores 9-10): Lack of gland formation (or with necrosis) with or without poorly formed/fused/cirriiform glands

Se ha propuesto también, la definición de *lesión indolente de origen epitelial*¹⁶ para el score Gleason 6.

1.3 – DIAGNÓSTICO.

El screening del cáncer de próstata¹⁷ sigue en controversia en la actualidad. Ilic D.et al¹⁸ publicaron en 2013 los resultados de un meta-análisis que incluyó 341.342 pacientes, concluyendo que el screening no disminuye significativamente la MCE ni aumenta la supervivencia global (SG); sin embargo aumenta el diagnóstico de la enfermedad localizada.

Una determinación temprana de los niveles de PSA debe ser ofrecida a aquellos hombres con una esperanza de vida mayor de 10-15 años. El diagnóstico precoz es fundamental en aquellos varones con un alto riesgo de padecer cáncer de próstata^{19,20}:

- >50 años.
- >45 años e historia familiar de cáncer de próstata.
- Afroamericanos.
- PSA>1 ng/ml a los 40 años de edad.
- PSA>2 ng/ml a los 60 años de edad.

Su diagnóstico puede ser sospechado por la elevación de los niveles de PSA y/o un tacto rectal sospechoso, sin embargo el diagnóstico definitivo precisa de su confirmación histopatológica. Un tacto rectal sospechoso y/o PSA>10 ng/ml son indicación de biopsia y aumentan el riesgo de presentar un score de Gleason elevado²¹. En la guía de la EAU del año 2018 se dice que la indicación de biopsia se basará en los niveles de PSA y/o en los hallazgos del tacto rectal y/o imagen. La edad, la comorbilidad y las consecuencias terapéuticas se tendrán que tener en cuenta²².

A mayores niveles de PSA total existe un mayor riesgo de presentar cáncer de próstata, así como un mayor riesgo de presentar un score de Gleason mayor²³.

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of Gleason \geq 7 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Con la finalidad de reducir el número de biopsias prostáticas innecesarias, se utilizan diferentes parámetros que nos ayudan a determinar con más fiabilidad el riesgo de cáncer de próstata. El índice de PSA libre/total²⁴ establece el riesgo neoplásico en aquellos pacientes con tacto rectal negativo y PSA entre 4-10 ng/ml, siendo del 56% cuando es $<0,10$ y del 8% si es $>0,25$. De la misma forma, el test PHI (Prostate Health Index)²⁵, el marcador específico prostático PCA3²⁶ o el score 4K²⁷ tratan de aumentar la rentabilidad diagnóstica.

El hallazgo de un nódulo hipoecoico en la periferia prostática mediante ecografía transrectal, es patente únicamente en el 60% de los casos, y la probabilidad de que represente un cáncer de próstata²⁸ varía entre el 3% y 52%. Sin embargo, nuevas técnicas como la elastosonografía, el uso de contraste, la ecografía-doppler transrectal o la fusión con RMN podrían aumentar su rentabilidad.

El uso de la RMN multiparamétrica^{29 30} se recomienda por la guía clínica de la EUA en aquellos casos en los que se mantenga la sospecha de cáncer de próstata a pesar de presentar biopsias negativas, estandarizándose el riesgo

tumoral mediante el score PI-RADS³¹. La versión actualmente utilizada es PI-RADS v2. Presenta una excelente sensibilidad para aquellos tumores con Gleason ≥ 7 , y únicamente los PI-RADS 4 y 5 presentan un alto riesgo de cáncer de próstata.

1.4 – ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN TNM:

La clasificación TNM del año 2017 (8ª edición)³² es la utilizada en la actualidad por las guías clínicas de la EAU para el cáncer de próstata.

T - Primary Tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen (PSA) level)
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule ¹
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional Lymph Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

Especial mención merece la modificación que se produce en esta 8ª edición de la TNM en la clasificación del estadio pT, unificando a los tumores organoconfinados en pT2, debido a la ausencia de clara evidencia de beneficio clínico al subclasificarlos según extensión o lateralidad como en versiones anteriores³³.

Pathologic (pT)	
T category	
T2	Organ confined
T3	Extraprostatic extension
T3a	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral) or microscopic invasion of bladder neck
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles, such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall

Los estudios de extensión para la determinación de afectación ganglionar y/o metastásica a distancia, mediante tomografía computarizada (TC) o RMN y gammagrafía ósea ha de realizarse únicamente en caso de cáncer de próstata de riesgo intermedio con predominio de patrón Gleason 4; \geq ISUP 3 y riesgo alto. La gammagrafía ósea se recomienda en pacientes con síntomas óseos³⁴, independientemente del nivel de riesgo.

La TC presenta poca sensibilidad y especificidad para la estadificación local del cáncer de próstata, aunque detecta la afectación de ganglios linfáticos, vesículas seminales, y afectación a distancia. Por otra parte, el marcador de membrana PSMA se ha correlacionado con los niveles de PSA y el score de Gleason³⁵, por lo que se ha propuesto la PET/TC 68 Ga-PSMA para la

estadificación de la enfermedad primaria, con una mejoría de los resultados obtenidos respecto de la TC estándar a la hora de detectar afectación metastásica³⁶. Además se ha comparado su uso frente a la RMNmp para la localización del tumor intraprostático, e incluso se ha propuesto su uso combinado, obteniendo mejores resultados que de forma aislada en tumores de riesgo alto e intermedio³⁷. También se ha comparado su uso con el tecnecio-99 (Tc-99m HYNIC PSMA SPECT-CT), presentando este último una menor sensibilidad, sobre todo en lesiones de pequeño volumen^{38,39}.

1.5 – CLASIFICACIÓN POR GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA:

D'Amico et al⁴⁰ agrupando los pacientes según los factores de riesgo (PSA, estadio clínico y score de Gleason en la biopsia) ya identificados por otros autores, estratificaron a los pacientes con CaP localizado según estos 3 parámetros en "*Grupos de Riesgo de Recidiva*". Estudiaron retrospectivamente 1.872 pacientes: 888 tratados con PR, 766 con radioterapia externa y 218 con braquiterapia(BT) más deprivación androgénica. Después de un análisis mediante regresión de Cox agruparon a los pacientes según el riesgo de recidiva bioquímica a 5 años en 3 grupos de riesgo:

- **Riesgo Bajo** – pacientes con PSA ≤ 10 ng/ml y score de Gleason en la biopsia ≤ 6 y estadio clínico \leq cT2a.
- **Riesgo Intermedio** - pacientes con PSA > 10 ng/ml y ≤ 20 ng/ml o score de Gleason en la biopsia = 7 o estadio clínico = cT2b.
- **Riesgo Alto** - pacientes con PSA >20 ng/ml o score de Gleason en la biopsia ≥ 8 y estadio clínico = cT2c.

En el 2004 el “*Search Database Study Group*”⁴¹ publicó un estudio retrospectivo sobre 459 pacientes tratados con PR. Mediante un análisis multivariante identificaron como factores predictores independientes de riesgo de RB el score de Gleason de la biopsia ($p < 0,001$), el porcentaje de cáncer en la biopsia ($p < 0,001$) y el nivel de PSA ($p = 0,001$). Utilizaron estos 3 factores pronósticos para predecir el riesgo de recidiva a los 2 años después de la PR. Estos datos los simplificaron en la tabla que se muestra a continuación:

PSA (ng/ml)	Biopsy Gleason Sum		
	2–6	3+4	4+3 or Greater
Less than 10 (% biopsy tissue with Ca):			
Less than 20	Low	Intermediate	High
20–40	Intermediate	High	High
Greater than 40	High	High	Very high
10–20 (% biopsy tissue with Ca):			
Less than 20	Intermediate	High	High
20–40	High	High	Very high
Greater than 40	High	Very high	Very high
Greater than 20 (% biopsy tissue with Ca):			
Less than 20	High	High	Very high
20–40	High	Very high	Very high
Greater than 40	Very high	Very high	Very high

En el año 2005 Cooperberg et al⁴² basándose en 1.439 pacientes tratados con PR entre 1992 y 2001 extraídos de la base de datos “*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE)*” con un 15% de RB, diseñaron un “score” para valorar el riesgo de RB basándose en el PSA, el Gleason de la biopsia, el estadio clínico y el porcentaje de tumor en la biopsia.

Este índice o puntuación le denominaron “*The University of California, San Francisco-cancer of the Prostate Risk Assessment (UCSF-CAPRA)*”. A cada una de las variables se le asignó una puntuación como se observa en la tabla siguiente:

TABLE 1
The CAPRA Scoring System*

Variable	Level	Points
PSA (ng/mL)	2.0–6.0	0
	6.1–10.0	1
	10.1–20	2
	20.1–30	3
	>30	4
Biopsy Gleason score (primary/secondary grade)	1-3/1-3	0
	1-3/4-5	1
	4-5/1-5	3
Clinical T-stage	T1/T2	0
	T3a	1
Positive biopsy cores	<34%	0
	≥34%	1
Age, y	<50	0
	≥50	1

Sumando la puntuación de cada variable se obtendrá el score de CAPRA que podrá oscilar entre 0 y 10, doblándose el riesgo de recurrencia por cada 2 puntos de incremento en el score. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años fue del 85% para los scores 0-1 y del 8% para los 7-10.

Al año siguiente los mismos autores publicaron una validación multiinstitucional del score de CAPRA⁴³. Los resultados sobre SLE a los 3 y 5 años se observan en la tabla siguiente extraída del artículo original.

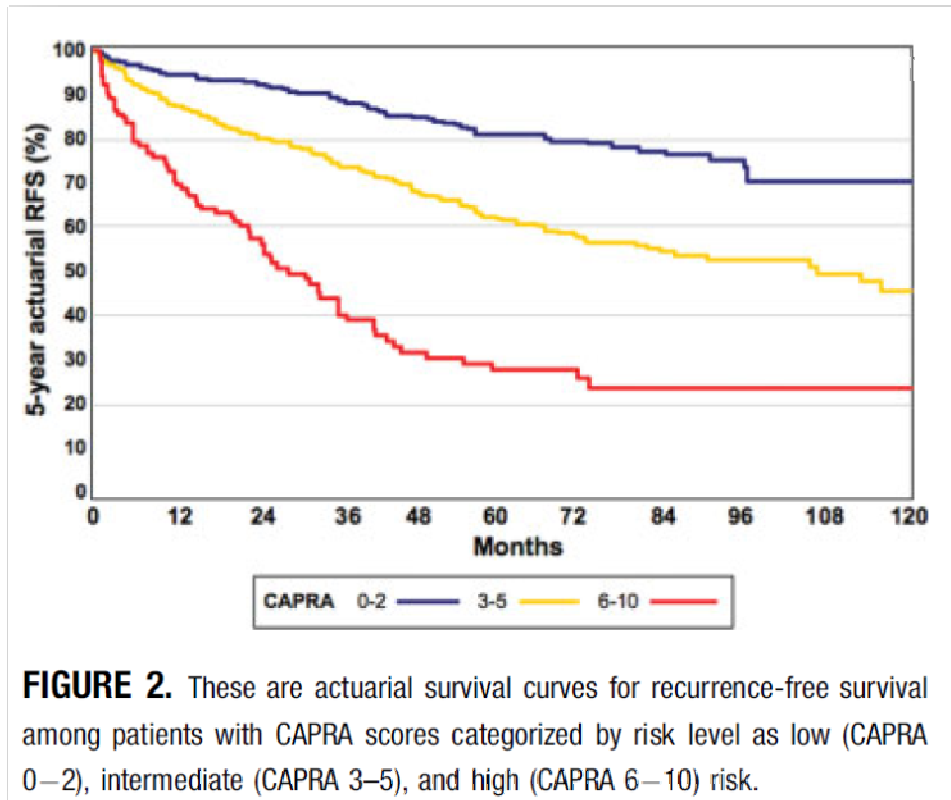
TABLE 5
Results of Cox Model Regression and Kaplan-Meier Analysis

CAPRA score	N	P	HR (95% CI)	SEARCH		CaPSURE*	
				3-y %RFS (95% CI)	5-y %RFS (95% CI)	3-y %RFS (95% CI)	5-y %RFS (95% CI)
0-1	324	Ref		92 (88-95)	86 (80-91)	91 (85-95)	85 (73-92)
2	329	.003	1.89 (1.25-2.85)	84 (79-88)	75 (68-80)	89 (83-94)	81 (69-89)
3	291	<.001	2.75 (1.85-4.10)	76 (70-81)	65 (57-71)	81 (73-87)	66 (54-76)
4	158	<.001	3.29 (2.15-5.04)	73 (65-79)	60 (51-69)	81 (69-89)	59 (40-74)
5	108	<.001	4.51 (2.89-7.05)	67 (56-75)	52 (40-63)	69 (51-82)	60 (37-77)
6	76	<.001	7.19 (4.58-11.30)	46 (33-58)	29 (17-41)	54 (27-75)	34 (12-57)
≥7	60	<.001	9.90 (6.34-15.46)	35 (23-48)	20 (10-32)	24 (9-43)	8 (0-28)

SEARCH indicates Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database; CaPSURE, Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor registry; CAPRA, Cancer of the Prostate Risk Assessment; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; RFS, recurrence-free survival; Ref, reference.

* Biochemical survival data from the original CAPRA development study from the CaPSURE database are provided for comparison.⁶

Debido a las escasas diferencias en cuanto a la SLE entre distintos scores de CAPRA, estos autores los agruparon en 3 grupos de riesgo: bajo riesgo (CAPRA 0-2), riesgo intermedio (CAPRA 3-5) y riesgo alto (CAPRA 6-10), como se puede observar en el siguiente gráfico extraído del artículo original:



La EAU en su guía clínica sobre tratamiento quirúrgico del CaP del año 2010⁴⁴ introdujo una nueva clasificación en grupos de riesgo de RB en los pacientes con CaP localizado ligeramente diferente a la clasificación de D'Amico:

- **Riesgo Bajo** – pacientes con estadio clínico cT1-T2a y score de Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml.
- **Riesgo Intermedio** – pacientes con estadio clínico cT2b-T2c o score de Gleason = 7 o PSA entre 10 y 20 ng/ml.
- **Riesgo Alto** – pacientes con estadio clínico cT3a o score de Gleason entre 8-10 o PSA > 20 ng/ml.
- **Riesgo Muy Alto** – paciente con estadio clínico cT3b-T4 N0 o cualquier T, N1.

A partir de la publicación de las guías clínicas de la EAU de 2015 cambia la estratificación de los grupos de riesgo, incluyendo a cT2c en alto riesgo, como se expone en la siguiente tabla extraída del artículo original⁴⁵.

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
Definition	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
	Localised			Locally advanced

Uno de los problemas que tienen la clasificación en grupos de riesgo de D'Amico y de la EAU es que en los grupos de riesgo intermedio, alto o muy alto los pacientes pueden tener uno, dos o tres factores de riesgo y permanecerán todos en el mismo grupo de riesgo. Por lo tanto estos grupos de riesgo están formados por una población de pacientes muy heterogénea con muy diferentes pronósticos.

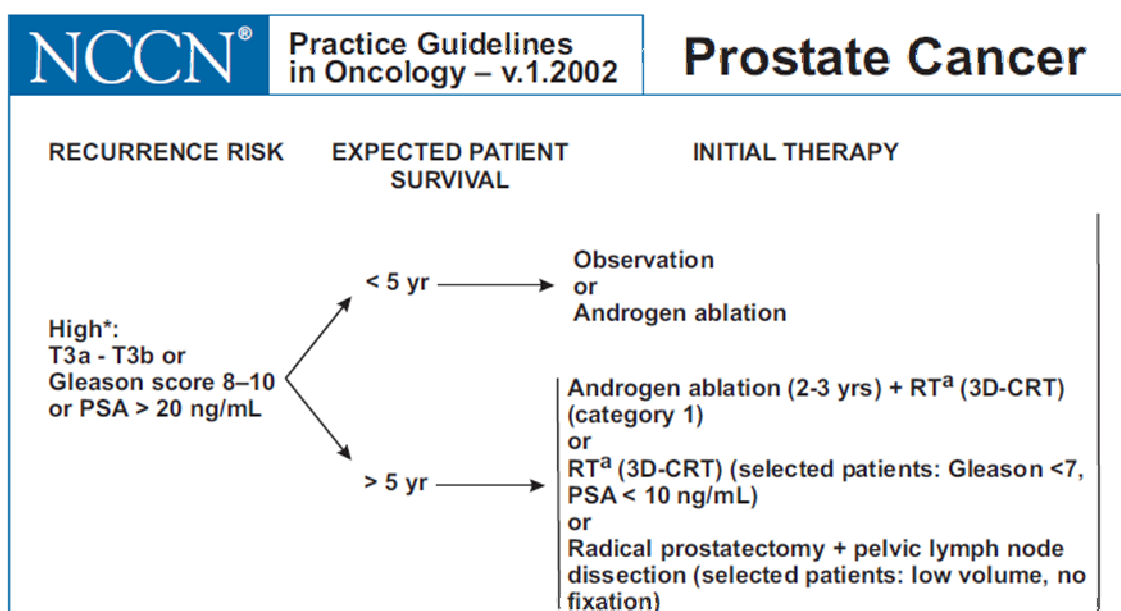
Tsai et al.⁴⁶ realizaron un estudio retrospectivo sobre 3.240 pacientes con CaP localizados de riesgo intermedio o alto tratados con PR (2.690) o RT (550) con al menos 1 factor de riesgo (PSA > 10, Gleason en biopsia 7-10 o estadio clínico cT2b-T2c); mediante un análisis de regresión estudiaron el número de factores de riesgo necesarios para predecir la MCE. Encontraron diferencias significativas entre los pacientes con 1 ó 2 factores de riesgo frente a los que tenían los 3 factores de riesgo (HR = 7,1; p<0,001). En los pacientes tratados con PR y 1, 2 ó 3 factores de riesgo se estimó una MCE del 0,83%, del 2,6% y del 11,8%, respectivamente.

La guía clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) desde el año 2002 incorpora una clasificación en grupos de riesgo parecida a la de la EAU, pero teniendo en cuenta el número de factores de riesgo. Así en las guías clínicas del año 2016 en los grupos de riesgo intermedio y alto cuando el paciente presentaba más de un factor de riesgo se incluía en el grupo de riesgo siguiente⁴⁷. Se expone a continuación la clasificación actualizada por grupos de riesgo de la NCCN del año 2018⁴⁸:

- **Muy bajo riesgo** – pacientes con estadio clínico cT1c y score de Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/ml con menos de 3 cilindros positivos ($\leq 50\%$ cada fragmento) y densidad de PSA $< 0,15$ ng/ml/g
- **Riesgo Bajo** – pacientes con estadio clínico cT1-T2a y score de Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/ml.
- **Riesgo Intermedio:**
 - Favorable: paciente con estadio cT2b-T2c o score de Gleason = 7(3+4) o PSA entre 10 y 20 ng/ml y porcentaje de afectación de cilindros $< 50\%$.
 - Desfavorable: paciente con estadio cT2b-T2c o score de Gleason = 7(3+4) ó (4+3) o PSA entre 10 y 20 ng/ml.
- **Riesgo Alto** – paciente con estadio clínico cT3a, score de Gleason 8 ó 9(4+5) o PSA > 20 ng/ml.
- **Muy Alto Riesgo** – paciente con estadio cT3b-T4 o primer patrón score Gleason 5 o más de 4 cilindros con score Gleason 8-10.

1.6 – TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO. RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS.

El National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su guía clínica sobre tratamiento del cáncer de próstata del 2002 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx), recomendaba el tratamiento con RT + deprivación androgénica durante 2-3 años con un nivel de evidencia categoría 1.



En la guía clínica del 2005 de la EAU se recomendaba por primera vez la radioterapia asociada a deprivación androgénica corta (previo y durante la radioterapia) ya que incrementaba la SG (nivel de evidencia 2a)⁴⁹.

Hasta el año 2009 la guía clínica de la EAU no estratificaba el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata localizado en función de los grupos de riesgo. Especificaba que en los pacientes de alto riesgo la prostatectomía radical era

una opción en pacientes seleccionados y se debía de asociar una linfadenectomía extendida (nivel de evidencia 3)⁵⁰.

En la guía clínica de la EAU del año 2016 se recomienda en los pacientes de alto riesgo con una expectativa mayor de 10 años, la prostatectomía radical dentro de un tratamiento multimodal (nivel de evidencia 2a) asociada a una linfadenectomía extendida (nivel de evidencia 2a). En estos pacientes también se recomienda el tratamiento con radioterapia externa (dosis total de 76-78 Gy) con deprivación androgénica durante 2-3 años (nivel de evidencia 1b)⁵¹. Estas recomendaciones se mantienen con un grado de evidencias alto en las guías clínicas de la EAU del año 2018²².

1.7 – LINFADENECTOMÍA: INDICACIONES, EXTENSIÓN Y BENEFICIO TERAPÉUTICO.

Las recomendaciones para la realización de la linfadenectomía (LFD) pélvica han ido cambiado en las sucesivas guías clínicas.

En la guía clínica de la EAU del 2007 se recomendaba por primera vez la realización de linfadenectomía en el cáncer localmente avanzado. También se realizaban recomendaciones sobre la linfadenectomía extendida (valoración de forma individualizada)⁵².

La guía clínica de la EAU del 2011 no la recomendaba en los pacientes con CaP localizado de bajo riesgo de RB siempre que el riesgo de ganglios linfáticos positivos calculados según los nomogramas no excediera del 7%. En cambio la recomendaba en todos los pacientes con alto riesgo y en los de

riesgo intermedio cuando superaran el 7% de riesgo de ganglios linfáticos positivos.

La guía clínica de la NCCN del 2011 la recomendaba siempre que el riesgo de ganglios linfáticos positivos calculados según los nomogramas fuera superior al 2%.

En la guía clínica de la EAU del 2015⁴⁵ se recomendaba no realizar linfadenectomía en los pacientes de bajo riesgo (nivel de evidencia 2b), y realizar linfadenectomía extendida en los de riesgo intermedio cuando el riesgo estimado de afectación ganglionar superara el 5% (nivel de evidencia 2b) y en todos los pacientes alto riesgo. En la del 2018 se mantienen las mismas recomendaciones²².

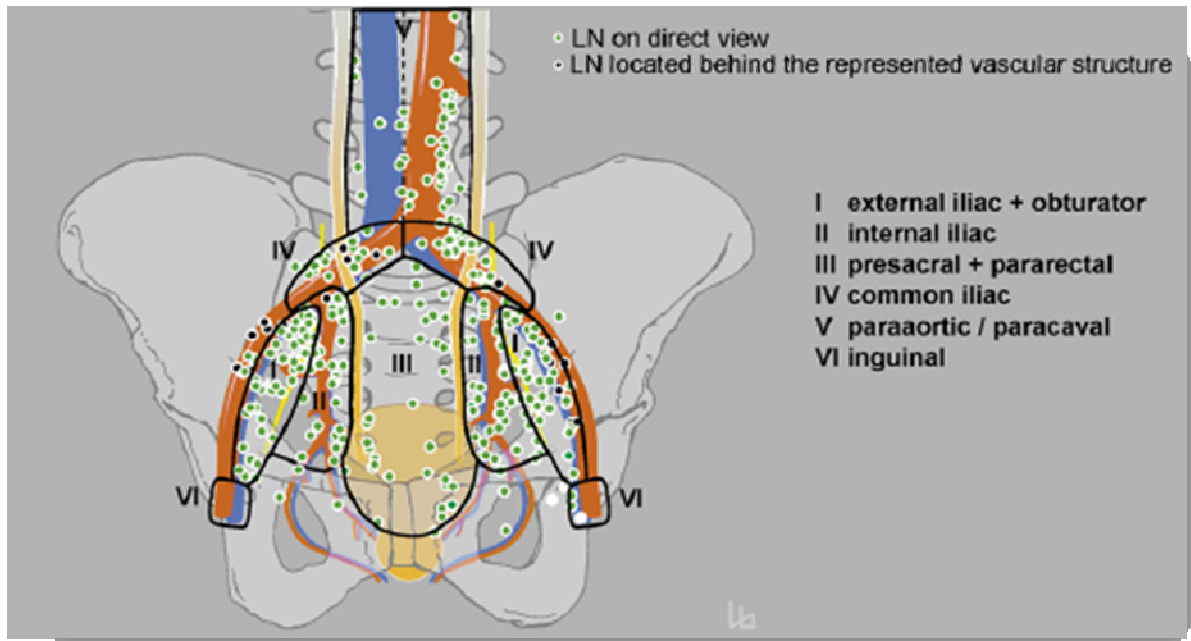
Debido a la “migración del estadio” observado en las últimas décadas, la LFD asociada a la prostatectomía ha experimentado una disminución tanto en su realización, como en el número de ganglios resecados y en el porcentaje de afectación tumoral ganglionar. En un estudio sobre la base de datos SEER durante los años 1988 y 2006 donde se incluyeron 130.080 pacientes tratados con prostatectomía, y se observó una disminución en la realización de la LFD (79,2% en 1988 frente al 69,1% en 2006), en el número de ganglios resecados (mediana de 6 en 1988 frente a 4 en 2006) y en el porcentaje de afectación ganglionar por el tumor (10,7% en 1988 frente al 3,1% en 2006)⁵³. La mayoría de los pacientes no se beneficiarán de una LFD, pero la omisión de la LFD en

pacientes con invasión linfática imposibilitará un posible control de la enfermedad.

La adherencia a las recomendaciones de las Guías Clínicas en cuanto a la realización de la linfadenectomía ha sido ampliamente estudiada. En el estudio de Abdollah et al.⁵⁴ sobre adherencia a la guía clínica de la NCCN del 2004 en 33.037 pacientes del SEER y utilizando 3 puntos de corte (2%, 5% y 10%), observaron una adherencia del 61%, 49% y 45% para los 3 puntos de corte estudiados clasificando la adherencia como “subóptima”. Wang EH et al.⁵⁵ analizaron 50.671 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto intervenidos entre 2010 y 2011 provenientes del National Cancer Data Base; la LFD se realizó en el 70,8% de los casos y un 4,5% fueron pN+; llegaron a la conclusión de que en la tercera parte de la serie no se siguieron las recomendaciones de las guías clínicas.

En un estudio reciente realizado por Herranz et al⁵⁶ sobre el Registro Nacional de Cáncer de Próstata-2010, la concordancia bruta en la realización de linfadenectomía osciló entre el 0,672 y el 0,814.

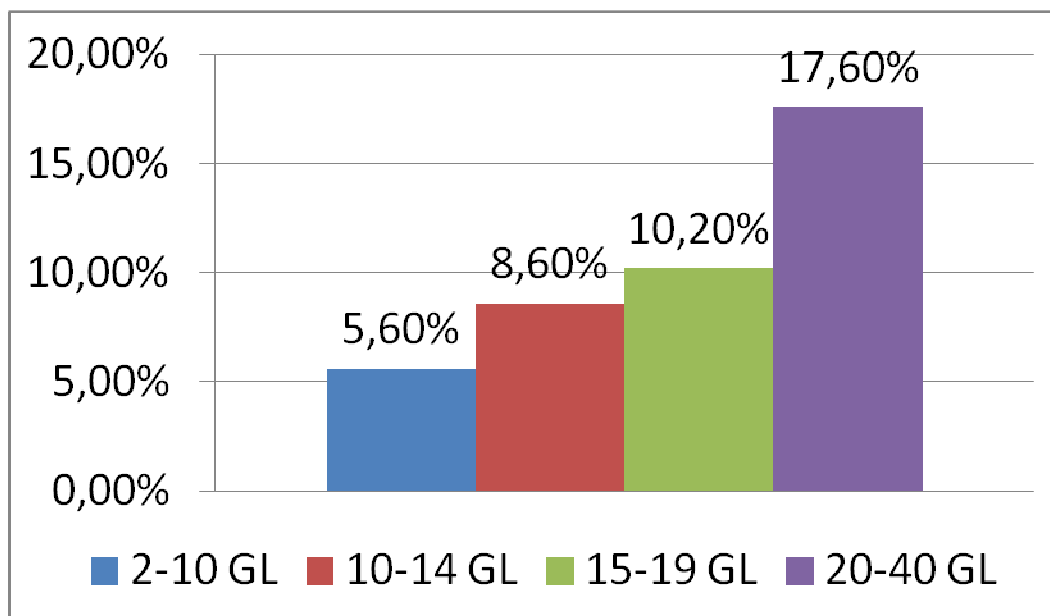
Mattei et al.⁵⁷ en el año 2008 publicaron el esquema del drenaje linfático de la próstata. Observaron que el 38% de los ganglios linfáticos se localizaban en el territorio de la ilíaca externa y del obturador, el 25% en el de la ilíaca interna, el 16% en el de la ilíaca común, el 12% en el para-aórtico y para-cavo, el 8% eran presacros y pararrectales y sólo el 1% a nivel inguinal, como se observa en el esquema siguiente tomado del original.



Los autores observaron que la linfadenectomía ilio-obturatriz (limitada) solo extirpaba el 38% de los ganglios linfáticos que drenaban la próstata y que si se asociara a la LFD la resección de los ganglios ilíacos internos (LFD extendida) los ganglios extirpados aumentarían al 63%. Propusieron que en la LFD extendida se añadiera la resección de los ganglios de la arteria ilíaca común para elevar al 75% de los ganglios resecados.

Desde el estudio patológico realizado por Weingartner et al.⁵⁸ en cadáveres y en pacientes con CaP durante la realización de la PR se considera que una LFD de calidad debe de incluir al menos 20 ganglios linfáticos. Con la LFD limitada sólo se obtienen entre 10 y 11 ganglios linfáticos de media, mientras que con la LFD extendida la media obtenida es de 21-28 ganglios.

Briganti et al.⁵⁹ demostraron que el porcentaje de pacientes con ganglios linfáticos positivos aumentaba en función del número de ganglios resecados, tal y como se observa en el siguiente gráfico.



Diversos autores han observado en sus series retrospectivas que la LFD extendida duplica y en ocasiones triplica la proporción de pacientes N+, como se puede observar a continuación:

Autor	LFD extendida	LFD limitada
Stone ⁶⁰	23,1%	7,3%
Heindenreich ⁶¹	27%	12%
Allaf ⁶²	3,2%	1,1%
Briganti ⁶³	32%	20%

Clark et al.⁶⁴ publicaron en el año 2003 un estudio aleatorizado para valorar las diferencias entre la LFD limitada y la extendida. Aleatorizaron 123 pacientes a realizar una LFD limitada en un lado y extendida en el otro, el 67,5% tenían un score de Gleason ≤ 6 , el 84,6% tenían un PSA ≤ 10 ng/ml y el 92% de los pacientes tenía un estadio clínico cT1-2a. No encontraron diferencias significativas entre ambos tipos de LFD: 2,4% de N+ en la limitada frente a 3,2% en la extendida. La validez de este estudio fue muy cuestionada fundamentalmente por dos motivos: el tipo de aleatorización tan “sui generis” y un porcentaje muy elevado de pacientes presentaban bajo riesgo de tener ganglios linfáticos positivos.

Las complicaciones más frecuentes de la LFD son el linfocele, el linfedema, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Estas complicaciones generalmente son más frecuentes cuando se realiza una LFD extendida, como se aprecia en las tablas siguientes:

Tabla I- Porcentaje de complicaciones globales según el tipo de LFD

Autor	LFD extendida	LFD limitada
Stone ⁶⁰	39,5%	2%
Heindenreich ⁶¹	8,7%	9%
Clark ⁶⁴	8,1%	2,4%
Briganti ⁶³	18,9%	7,3%

Tabla II - Porcentaje de linfocitos según el tipo de LFD.

Autor	LFD extendida	LFD limitada
Musch⁶⁵	9,4%	3,3%
Heindenreich⁶¹	10,6%	9%
Clark⁶⁴	2,4%	0,8%
Briganti⁶³	10,3%	4,6%

Algunos autores han pretendido atribuir un beneficio terapéutico de la LFD en los pacientes sin afectación ganglionar (pN0). Joslyn et al.⁶⁶ encontraron un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia cáncer específica (SCE) en los pacientes con pN0 cuando se habían resecado 10 o más ganglios en la LFD. En cambio Murphy et al.⁶⁷ no encontraron diferencias al comparar el número de ganglios resecados y el porcentaje de RB.

El beneficio terapéutico de la LFD se ha relacionado con el número de ganglios afectados por la tumoración. Schumacher et al.⁶⁸ observaron que la mediana de SCE a los 10 años fue del 78,6% cuando los pacientes tenía 2 o menos ganglios afectados, frente al 33,4% cuando tenía 3 o más ganglios invadidos ($p < 0,001$). En cambio Allaf et al.⁶² observan una diferencia significativa ($p = 0,01$) al situar el punto de corte en el 5% de afectación linfática.

Debido a la ausencia de estudios aleatorizados no es posible saber cuál es el beneficio terapéutico de la LFD. La SCE en los estudios retrospectivos varía en función de si se administró tratamiento adyuvante o no. Cuando no se administra deprivación androgénica después de la prostatectomía la SCE a los

5 y 10 años oscila entre el 74-85% y 60,1-62% respectivamente^{69,70}. Cuando se administra privación androgénica como tratamiento adyuvante tras la prostatectomía la SCE a los 5 y 10 años oscila entre el 86,5-94% y el 73,7-85,8% respectivamente^{71,72,73}. Messing et al.⁷⁴ en un estudio aleatorizado en pacientes pN+ entre privación androgénica precoz o tardía observaron un aumento de la SG ($p=0,02$) y de la SCE ($p=0,002$) en los pacientes con privación androgénica precoz.

1.8 – RECIDIVA BIOQUÍMICA.

El PSA se utiliza de forma rutinaria para monitorizar el seguimiento de la enfermedad después de tratamiento primario con intención curativa, ya que su elevación por encima de un valor previamente definido antecede de media a la progresión metastásica y a la muerte-específica por CaP en 7 y 15 años respectivamente^{75,76}. La gran mayoría de pacientes diagnosticados en la actualidad de CaP presentan enfermedad clínicamente localizada y, por lo tanto, son candidatos a tratamiento con intención curativa. No obstante, a pesar de que cada vez detectamos la enfermedad más precozmente, una cuarta parte de los pacientes sometidos a PR presentarán elevación del PSA durante el seguimiento⁷⁷. Resulta llamativo el hecho de que varios investigadores han demostrado que las tasas de progresión de la enfermedad pueden variar hasta un 35% en función de la definición de RB utilizada^{78,79,80}. Así pues, la probabilidad a 3 años de elevación continuada de PSA y/o de tratamiento secundario puede variar del 50% al 79% en función de si la definición de la RB sitúa el punto de corte de PSA en un valor de 0,2 o de 0,4 ng/ml⁷⁸.

1.8.1 – Recidiva bioquímica después de prostatectomía.

El término RB se utiliza ampliamente tanto para valorar el éxito o fracaso del tratamiento primario como para plantear el inicio del tratamiento secundario. No existen en la actualidad criterios uniformes para definir la RB después de PR. La definición de recurrencia tras PR se ha basado generalmente en una elevación aislada del nivel de PSA. Sin embargo se han empleado diferentes puntos de corte de PSA: mayor de 0,1 ng/ml⁸¹, mayor de 0,2 ng/ml^{75,82,83}, mayor de 0,4 ng/ml⁷⁷ y mayor de 0,5 ng/ml⁸⁴.

Probablemente el estudio publicado por Amling⁷⁸ fue el primero que intentó determinar de manera sistemática el punto de corte ideal para definir la RB. Realizó un estudio retrospectivo sobre 2.782 pacientes tratados con PR en el periodo 1987-1993. Observó que el riesgo de progresión del PSA a los 3 años en los pacientes con un PSA > 0,2 ng/ml fue del 49%, mientras que el riesgo aumentaba al 72% para los pacientes con PSA > 0,4 ng/ml, como se observa en la siguiente tabla tomada del artículo original.

Initial PSA (ng./ml.)	No. Pts. With This PSA Level*	% Pts. With Subsequent PSA Increase†	% Pts. With Subsequent PSA Increase or Treatment†
0.20–0.29	773	49	50
0.30–0.39	450	62	65
0.40–0.49	323	72	79
0.50–0.59	279	60	67
0.60–0.69	172	77	84
0.70–0.79	175	75	88
0.80–0.89	137	76	87

* Patients may be included in multiple levels.
† Three-year estimate based on Kaplan-Meier method.

Según Freedland⁸⁵ el punto de corte ideal para definir la RB después de PR debería ser el menor valor de PSA en el cual exista un riesgo sustancial de

posterior progresión de PSA en el año siguiente, conjuntamente con un riesgo de progresión cercano al 100% en los siguientes 3 años. Con esta premisa, estudió retrospectivamente a 358 pacientes con CaP tratados con PR entre 1991 y 2001 y llegó a la conclusión de que los pacientes con un PSA > 0,2 ng/ml tenían una elevada probabilidad de desarrollar un aumento del PSA en el siguiente año (86%) y del 100% en los 3 años siguientes, como se observa en la siguiente tabla toma del artículo original.

TABLE III. Risk of increasing PSA value or need for secondary treatment according to various cutpoints of PSA

PSA Value (ng/mL)	Patients (n)	1-yr Risk of Increasing PSA (%)	1-yr Risk of Increasing PSA or Second Treatment (%)	3-yr Risk of Increasing PSA (%)	3-yr Risk of Increasing PSA or Second Treatment (%)
0.01-0.1	73	36 (25-50)	37 (26-51)	67 (46-87)	68 (46-87)
0.11-0.2	34	64 (46-82)	69 (52-84)	93 (74-99)	94 (77-99)
0.21-0.3	26	86 (69-97)	88 (73-97)	100 (87-100)	100 (87-100)
0.31-0.4	29	60 (37-84)	76 (57-90)	84 (61-97)	90 (74-98)
0.41-0.5	11	67 (38-92)	73 (46-93)	89 (61-99)	91 (67-99)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.
Numbers in parentheses are the 95% confidence interval.

Algunos autores han sugerido que un porcentaje no determinado de elevaciones de PSA pudiera ser debido a la presencia de glándulas prostáticas benignas (márgenes incidentales) después de la prostatectomía. Djavan et al.⁸⁶ identificaron glándulas benignas en el 27% de los márgenes quirúrgicos, mientras que Shah et al.⁸⁷ sólo las encontraron en el 11% de sus prostatectomías.

Debido a la variable evolución de la RB algunos autores creen que el punto de corte de PSA para definir la RB debería de relacionarse con una alta probabilidad de progresión metastática o muerte cáncer específica por CaP. Stephenson et al.⁸⁸ opinan que para que la definición sea clínicamente útil debería de considerarse la especificidad (asociación con progresión

metastática) y la sensibilidad (detección de la RB de forma tan precoz que permita realizar con éxito un tratamiento de rescate).

Debido a que la aparición de metástasis es el principal factor de supervivencia, que no tiene tratamiento curativo y que precede en 3-6 años al exitus, Stephenson et al⁸⁸ publicaron con este objetivo un estudio sobre el seguimiento de 3.125 pacientes en el que se disponía de una media de 7 determinaciones de PSA por paciente. Analizaron 10 definiciones distintas de RB y definieron una variable estadística (R^2) que consideraba tanto la sensibilidad como la especificidad y la utilizaron para buscar la definición de RB que mejor se relacionara con el desarrollo de la enfermedad metastática. Estos autores llegaron a la conclusión que el corte de PSA en 0,4 ng/ml y aumentando es el que mejor se relacionaba con la progresión metastática, con una elevada tasa de tratamiento secundario, con una continuada progresión de PSA y con un rápido PSADT, como se observa en las siguientes tablas tomadas del artículo original.

BCR Definition	4-Year Estimate (%)	Progression Events		Median Time to PSA Rise (months)	PSADT		Patients Assessable for PSADT	
		No.	%		Median	IQR	No.	%
Single PSA \geq 0.6	91	291	84	5.0	12.1	5.1-74	307	88
Single PSA \geq 0.4	88	329	79	6.0	13.5	5.6-133	363	87
Single PSA \geq 0.2	67	387	69	7.4	20.3	7-338	532	96
PSA \geq 0.4 and rising	91	276	87	4.8	14.5	6.4-59	274	86
PSA \geq 0.2 and rising	90	325	84	5.3	14.5	6.1-60	329	85
PSA \geq 0.1 and rising	69	296	68	11.3	21.4	8-403	422	97
2 successive rises, final \geq 0.2	90	383	84	5.9	16.1	7.2-403	420	92
3 successive rises	92	333	84	5.1	15.6	7.3-112	364	91
3 successive rises of \geq 0.1	94	299	83	5.3	15.4	7-67	326	91
3 consecutive rises	83	279	78	5.5	16.6	7.3-290	344	96

Abbreviations: BCR, biochemical recurrence; PSA, prostate-specific antigen; PSADT, PSA doubling time; IQR, interquartile range.

BCR Definition	Events (%)		7-Year Probability		Median Time to Event (months)
	No.	%	%	95% CI	
Single PSA \geq 0.6	174	50	66	59% to 73%	40
Single PSA \geq 0.4	182	44	61	54% to 67%	54
Single PSA \geq 0.2	186	33	45	39% to 50%	137
PSA \geq 0.4 and rising	141	44	62	54% to 70%	51
PSA \geq 0.2 and rising	183	48	64	57% to 71%	49
PSA \geq 0.1 and rising	183	42	59	53% to 66%	60
2 successive rises, final \geq 0.2	184	40	58	51% to 65%	65
3 successive rises	159	40	61	53% to 68%	61
3 successive rises of \geq 0.1	156	43	65	57% to 72%	49
3 consecutive rises	155	43	63	55% to 70%	53

Abbreviations: BCR, biochemical recurrence; PSA, prostate-specific antigen.

Esta definición de RB era válida para todos los pacientes independientemente del estadio patológico, del score de Gleason y de los niveles de PSA. Es por ello que en nuestro estudio utilizamos este punto de corte (0,4 ng/ml).

1.8.2 – Recidiva bioquímica después de Radioterapia.

Tras la reunión de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) de 1996 se unificaron los criterios que definían el fracaso bioquímico tras radioterapia⁸⁹. La definición ASTRO establecía la RB tras 3 elevaciones consecutivas de PSA, siendo la fecha de fracaso bioquímico el punto intermedio entre el PSA nadir post-radioterapia y la primera de las 3 elevaciones, o cualquier elevación de PSA lo bastante grande para provocar el inicio del tratamiento. Sin embargo, debido a la falta de definición de magnitud de la elevación de PSA y de PSA nadir, su falta de relación con la progresión clínica y supervivencia, su falta de vinculación con los pacientes tratados con deprivación androgénica, así como el carácter retrospectivo de la fecha de RB, en enero de 2005 se realizó una segunda reunión para establecer la definición “RTOG-ASTRO Phoenix”⁹⁰. Ésta establece los siguientes criterios para definir la recidiva bioquímica:

- Una elevación de 2 ng/ml o más sobre el PSA nadir se considera definitoria de RB tras RT con o sin HT.
- La fecha de RB es aquella en la que se produce la elevación mencionada, salvo que se realice tratamiento de rescate (HT, PR, braquiterapia) antes de alcanzar dicha cifra, situación en la que se toma como fecha de fracaso la fecha en la que se confirme por biopsia positiva o cuando comienza dicho tratamiento.

Para evitar el sesgo de periodo de seguimiento corto, se recomienda citar como punto de inicio para el control de la enfermedad a los 2 años de seguimiento.

Previamente, Thames et al⁹¹ y Horwitz et al⁹² analizaron la sensibilidad y especificidad de 101 definiciones de recidiva bioquímica tras RT, viendo que la sensibilidad se incrementaba si se aceptaba nadir +1, a expensas de disminuir la especificidad; sin embargo, la definición de nadir +2 es la mejor de las definiciones en el análisis de regresión, pudiendo aplicarse en pacientes tratados con RT o braquiterapia (BT).

Kuban et al⁹³ comprobaron que los resultados tienden a ser más favorables con periodos cortos con la definición nadir+2, en comparación con la definición ASTRO, existiendo una tendencia a empeorar a medida que aumenta el seguimiento. A la misma conclusión llegan Horwitz et al⁹⁴, concluyendo que la definición ASTRO sobrestima el fracaso bioquímico entre un 20-30%. Fitch et al⁹⁵ demuestran una mayor asociación con fracaso clínico, SCE y SG para todas las modalidades de RT con la definición RTOG-ASTRO Phoenix. La

definición nadir +2 ng/ml proporciona mejores resultados hasta 7 años de seguimiento, empeorando en los años posteriores⁹⁶.

El intervalo de tiempo hasta RB tras RT (agrupa el PSA nadir y el PSADT) ha sido descrito como factor pronóstico independiente para el desarrollo de metástasis a distancia y MCE, de tal forma que la RB en los primeros 18 meses tras RT identifica a los pacientes con alto riesgo de progresión y muerte posterior^{97,98}. A similares conclusiones llegaron Ray et al⁹⁹, estableciendo una mayor SCE y SLE a distancia cuanto menor es el PSA nadir y mayor es el intervalo de tiempo hasta RB.

1.8.3 – Criterios de recidiva bioquímica según las guías clínicas.

La AUA¹⁰⁰ en su guía clínica del 2009 definía la RB después de PR como la elevación de PSA $\geq 0,2$ ng/ml seguido por un nuevo valor de PSA que lo confirme. Sin embargo especificaba que un PSA $> 0,4$ ng/ml predecía mejor el riesgo de recaída metastática.

La EAU en su guía clínica del 2015⁴⁵ definía la RB como dos elevaciones consecutivas de PSA $\geq 0,2$ ng/ml tras PR. Sin embargo el punto de corte de PSA $\geq 0,4$ ng/ml representa mejor el riesgo de metástasis posteriores^{22,88}. Tras RT la elevación de PSA > 2 ng/ml sobre el nadir constituye la definición más exacta de RB. Esta definición se mantiene en las guías clínicas del año 2018²².

1.8.4 - Factores pronósticos de RB:

El nivel de PSA preoperatorio, el estadio local y el score de Gleason de la biopsia se han definido como variables pronósticas independientes preoperatorias de RB^{75,101,102,103}. El score de Gleason, el estadio patológico y el estado de los márgenes quirúrgicos de resección después de la PR se han identificado como factores predictivos independientes de RB^{104,105,106,107}.

Molina et al.¹⁰⁸ en una serie de 693 pacientes tratados con prostatectomía radical en monoterapia en el H.G.U. Gregorio Marañón identificaron como factores predictores patológicos independientes de recidiva bioquímica el score de Gleason $\geq 7(4+3)$, el estadio patológico pT3b y la existencia de márgenes quirúrgicos con afectación tumoral.

1.9 – TRATAMIENTOS DE RESCATE DESPUÉS DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con RB tendrán una recidiva local, mientras que el resto tendrán una recidiva a distancia o ambas.

En la actualidad, las recomendaciones según la guía clínica de la EAU de 2018²² son las siguientes:

1. Recurrencia tras PR:
 - a. PSA<1 ng/ml: no se recomienda prueba de imagen.

- b. $PSA \geq 1$: se recomienda la realización de PET/TC colina o con el uso de antígeno específico de membrana (PMSA PET/TC) (2b).

2. Recurrencia tras RT:

- a. RMN multiparamétrica (RMNmp): solamente en pacientes candidatos a terapia local de rescate, con la finalidad de buscar áreas sospechosas que puedan ser biopsiadas (3).
- b. PET/TC colina o PSMA PET/TC: para descartar afectación linfática o metastásica a distancia en pacientes que se considere tratamiento curativo de rescate (2b).

1.9.1 – Después de prostatectomía.

El tiempo entre la PR y el diagnóstico de la RB, el PSA_v, el PSADT, estadio patológico y el score de Gleason de la pieza quirúrgica, se han identificado como factores predictivos de fallo local o a distancia. Hemos de tener en cuenta⁴⁵:

- Cuando el tiempo entre la PR y la RB es superior a 3 años, el PSADT es ≥ 11 meses, el score de Gleason es ≤ 6 y el estadio patológico es $\leq pT3a$, $pN0$, $R1$, la probabilidad de que el paciente tenga una recidiva exclusivamente local es del 80%.
- Cuando el tiempo entre la PR y la RB es menor a 1 año, el PSADT es de 4-6 meses, el score de Gleason es de 8-10 y el estadio patológico es $\geq pT3b$ o $pN1$, $R1$, la probabilidad de que el paciente tenga un recidiva a distancia es del 80%.

La guía clínica de la EAU²² en los pacientes con recidiva local recomienda la radioterapia de rescate administrando una dosis total de al menos 66 Gys antes de que el PSA supere los 0,5 ng/ml. El seguimiento es una opción para los pacientes con contraindicación formal o que no deseen someterse a la radioterapia de rescate. Cuando es probable que exista una recidiva a distancia la deprivación androgénica administrada de forma precoz es lo recomendado.

Diversos autores han demostrado que la SLE después de tratamiento de rescate con radioterapia depende fundamentalmente del nivel de PSA en el momento del tratamiento:

- Wu et al.¹⁰⁹, y Schild et al.¹¹⁰ obtuvieron que cuando el PSA era $\leq 2,5$ ng/ml la SLE fue del 53% y de 76% frente al 8% y al 26% cuando el PSA fue $> 2,5$ ng/ml.
- Forman et al.¹¹¹ obtuvieron una SLE del 83% y del 33% cuando el PSA fue < 2 o > 2 ng/ml respectivamente.
- Stephenson et al.¹¹² observaron que la SLE a los 6 años estaba íntimamente relacionada con el nivel de PSA en el momento de aplicar la radioterapia de rescate. así la SLE fue del:
 - 48% cuando el PSA era $< 0,5$ ng/ml.
 - 40% cuando el PSA era 0,51-1 ng/ml.
 - 28% cuando el PSA era 1,01-1,5 ng/ml.
 - 18% cuando el PSA era $> 1,5$ ng/ml.

El papel de la deprivación androgénica en recurrencias tras tratamiento radical primario con intención curativa sigue siendo controvertido hoy en día. Estudios controlados recientes (RTOG 9601 y CETUG-16) ^{113,114} dan ventaja a aquellos pacientes tratados con RT de rescate+HT frente a RT de rescate en monoterapia. En la última edición de las guías clínicas de la EAU no se recomienda su uso en pacientes M0 con un PSA-DT mayor de 12 meses²².

Cabe destacar, el análisis multicéntrico y randomizado TOAD (Timing of Androgen Deprivation)¹¹⁵, cuyo objetivo es comparar el uso de deprivación androgénica inmediata frente a su aplicación diferida tras RB (tras PR+RT de rescate y postRT) o enfermedad no curable al diagnóstico. Su uso inmediato mejoró significativamente la SG.

Makarov et al.¹¹⁶ en un estudio observacional sobre la historia natural de los pacientes con RB después de PR que fueron tratados con deprivación androgénica cuando desarrollaron metástasis, observaron que la mediana de tiempo entre la RB y la aparición de metástasis fue de 36 meses (0-132), 84 meses (12-180) desde la aparición de las metástasis hasta el exitus y 164 meses (24-216) desde la PR hasta el exitus.

1.9.2 – Después de radioterapia.

Tras la constatación de fracaso bioquímico tras RT radical, según la definición actual de Phoenix (PSA nadir+2 ng/ml), debe quedar establecido si éste ha sido local o a distancia.

La biopsia transrectal es el método de elección para el diagnóstico de recidiva local, permitiendo establecer el grado tumoral y el Gleason, a pesar de presentar hasta un 19% de falsos negativos¹¹⁷. El diagnóstico de recurrencia local se llevará a cabo en presencia de una biopsia positiva a partir de los 18 meses tras RT¹¹⁸. La realización de una RMNmp se recomienda por las guías clínicas de la EAU tras RB después de RT²².

Un diagnóstico precoz de la recidiva local es fundamental para evitar una afectación a distancia posterior. Del mismo modo, en caso de confirmarse una recidiva local mediante biopsia ha de descartarse una afectación a distancia sincrónica mediante pruebas de imagen (TC abdomino-pélvico y gammagrafía ósea), lo cual descartaría la realización de una prostatectomía radical de rescate¹¹⁹. Sin embargo, los estudios de imagen son generalmente negativos, sobre todo cuando el PSA es menor de 10 ng/ml¹²⁰.

El perfil de paciente con fallo local tras RT, con pocas posibilidades de albergar micrometástasis y por ello susceptible de recibir un tratamiento de rescate con intención curativa es aquel que presenta:

- PSA previo al rescate <10 ng/ml^{121,122}
- Estadio local <T2b¹²².
- Gleason ≤7¹²².
- PSAv <2ng/ml/año previo a la RT¹²³
- Recidiva al menos 1 año tras finalizar RT¹²⁴ y con un PSA-DT >12 meses¹²⁵.

Las alternativas de tratamiento tras recidiva local tras RT son¹²⁶ :

- Prostatectomía radical de rescate.
- Crioterapia.
- Braquiterapia.
- High –intensity focus ultrasonography (HIFU).
- Deprivación androgénica/Hormonoterapia.
- Manejo expectante.

Tenemos disponibles pocos datos sobre los resultados de estos tratamientos a largo plazo. Solamente la PR de rescate ha demostrado su efectividad, con una SCE a 10 años entre el 70-77% y una tasa libre de RB a 10 años entre el 30-43%^{127,128,129}. Sin embargo, según los datos de CaPSURE¹³⁰, el 92% son rescatados con deprivación androgénica, el 3% mediante crioterapia, el 2% con PR y el 2% mediante braquiterapia. Entre las causas que justifican la baja utilización de PR nos encontramos con la elevada edad de pacientes tratados mediante RT, la baja incidencia de recidiva local aislada, el tiempo que se tarda en alcanzar el PSA nadir (24-36 meses) y el intervalo prolongado hasta fallo bioquímico, que hace que los pacientes presenten edades avanzadas y una mayor comorbilidad. La realización de LFD ha de ser rutinaria en caso de PR, por el elevado porcentaje de afectación linfática y la alta tendencia a no ser tumores organoconfinados.

Mandel et al¹²² analizaron los resultados oncológicos de la PR de rescate en los pacientes con RB que cumplían los criterios que recomiendan las guías clínicas de la EAU (PSA previo <10 ng/ml, estadio local <T2b, Gleason ≤7) y

aquellos que no los cumplían. De 55 pacientes analizados, el 42% presentó una RB, 15,9% presentaron metástasis, y el 5,5% murieron a causa del cáncer de próstata. Los pacientes que cumplían los criterios de la EAU para PR de rescate presentaron una tasa de SLR a los 5 años del 73,9%, frente al 11,6% ($p=0,001$) de aquellos que no cumplían dichos criterios. La presencia de ganglios positivos y Gleason >7 se asociaron de forma independiente con aparición de metástasis. Los pacientes con una esperanza de vida >10 años y con menores comorbilidades son los idóneos para ser tratados mediante PR de rescate¹²⁶.

Stephenson AJ. et al¹³¹ estimaron una tasa de impotencia entre el 28-45% tras PR de rescate. Un 30% de los pacientes presentarán estenosis de la anastomosis vesicouretral y el 39% presentan incontinencia tras la intervención.

La crioterapia de rescate supone una alternativa terapéutica con intención curativa en aquellos pacientes con fallo local en ausencia de metástasis a distancia¹³², presentando mejores resultados cuando los niveles de PSA previos a su aplicación son bajos en pacientes de riesgo bajo e intermedio. Ng et al¹³³ demostraron la eficacia de la crioterapia de rescate en 187 pacientes con fallo local tras RT, con una mediana de seguimiento de 39 meses. Pacientes con PSA previos a la crioterapia <4 ng/ml tuvieron una SLR a los 5 y 8 años del 56% y 37% respectivamente; mientras que en aquellos cuyo PSA previo era ≥ 10 ng/ml dichas tasas de supervivencia fueron del 1 y 7% respectivamente. Los niveles de PSA inmediatamente previos a la crioterapia

de rescate fue un factor predictivo para la RB en el análisis multivariante. La expectativa de vida para su aplicación, al igual que la PR de rescate, debe ser ≥ 10 años para optimizar sus resultados.

Pisters LL et al ¹³⁴ llevaron a cabo una comparativa entre pacientes con cáncer de próstata recurrentes tras RT tratados mediante PR de rescate y crioterapia, concluyendo que la primera presenta mejores tasas de SLE a los 5 años (66% Vs 42%, $p=0,002$) y de SG (95% Vs 85%, $p=0,001$); sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la SCE a los 5 años ($p=0,283$).

La incontinencia urinaria y las fístulas recto-uretrales (3,3%-22% dependiendo de las series y 5,5% respectivamente)^{135,136} son complicaciones que pueden limitar su aplicación.

Una adecuada selección de pacientes es imprescindible para obtener buenos resultados con braquiterapia de rescate tras recidiva local tras RT, alternativa con intención curativa. Los resultados parecen optimizarse en pacientes con una expectativa de vida >5 años y un volumen prostático ideal <50 cc, así como un PSA nadir tras RT $<0,5$ ng/ml. Una de las series más largas publicadas es la reportada por Grado et al ¹³⁷, con una mediana de seguimiento de 64 meses, alcanzando una SLR a los 3 y 5 años del 77% y 56% para pacientes con PSA $<0,5$ ng/ml. El grupo del Hospital Mount Sinaí de Nueva York ¹³⁸ presentó una serie de 37 pacientes tratados entre 1994 y 2008, con una mediana de seguimiento de 86 meses, obteniendo una SLR a los 5 y 10 años del 65% y 54% respectivamente. La SCE es del 96% tras 5 y 10 años, y la SG del 94% y 74% respectivamente. Es importante destacar que el 84% de

los pacientes recibieron deprivación androgénica adyuvante. La braquiterapia no se encuentra exenta de efectos secundarios, situándose la tasa de daño rectal en torno al 5% y la de incontinencia alrededor del 6% ¹³⁹, aumentando la tasa de toxicidad crónica cuando el intervalo entre RT braquiterapia es menor de 4,5 años ¹⁴⁰.

HIFU representa una opción de tratamiento de rescate con intención curativa tras recidiva local post-RT primaria, siendo el paciente ideal ¹⁴¹ aquel con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio, sin afectación a distancia, con una esperanza de vida al menos de 5 años (>70 años), con un volumen prostático menor de 40 mL y PSA <15 ng/ml ¹⁴². Gelet et al ¹⁴³ presentaron en 2004 la primera serie de HIFU de rescate tras RT; 71 casos que fueron tratados mediante HIFU de rescate tras recidiva postRT, con una mediana de seguimiento de solamente 14,8 meses. Esta serie fue ampliada ¹⁴⁴ hasta 167 pacientes con una mediana de seguimiento de 18,1 meses (rango 3-121 meses), consiguiendo un control con biopsia negativa en el 73% de los casos (similar a la descrita por Ward et al ¹⁴⁵), con una tasa de SG a los 5 años del 84%. Los resultados de supervivencia libre de progresión a los 3 años empeoran en riesgo intermedio y alto, cuanto mayor sea el PSA previo y si ha sido tratado con deprivación androgénica previa. La tasa de incontinencia se encuentra cercana al 50% con necesidad de colocación de esfínter artificial en el 11% de casos ¹⁴⁴. El escaso tiempo de seguimiento oncológico hace que sus resultados sean inferiores a PR de rescate. Es necesaria la realización de estudios multicéntricos randomizados para validar los resultados del HIFU de rescate ^{146 147}.

El papel de la deprivación androgénica, terapia sistémica no curativa, en el cáncer de próstata recurrente tras RT tiene un papel controvertido en la actualidad, siendo los análogos de LH-RH los más frecuentemente utilizados. Al igual que tras PR, en la última edición de las guías clínicas de la EAU no se recomienda su uso en pacientes M0 con un PSA-DT mayor de 12 meses²². A pesar de todo, representa la terapia de rescate más frecuentemente utilizada en la práctica clínica, tanto tras RT como tras PR primaria¹⁴⁸.

1.10 – MORTALIDAD GLOBAL Y CÁNCER ESPECÍFICA.

La historia natural del cáncer de próstata es muy variable, por lo que tan importante es la supervivencia del paciente como la calidad de vida del mismo, la cual es valorada por distintas escalas como el FACT-G (Funcional Assessment of Cancer Therapy General), que evalúa los resultados del tratamiento del cáncer de próstata en general, o el UCLA-PCI (University of California Los Angeles Prostate Cancer Index) que analiza los efectos secundarios específicos asociados a RT o PR¹⁴⁹.

1.10.1 – Después de prostatectomía.

Stephenson AJ. et al¹⁵⁰ analizaron una cohorte de 12.677 pacientes tratados con PR entre los años 1987 y 2005, estimando una MCE a los 15 años del 12% y una mortalidad global(MG) del 38%. El score Gleason de la biopsia, los niveles de PSA y el año en que se realizó la cirugía se asociaron estadísticamente con la MCE. Otros autores¹⁵¹, también consideran el año de

la cirugía ($p=0,002$) y el score Gleason 4-5 ($p<0,001$) como factores significantes de la MCE, sin embargo describen la invasión de las vesículas seminales ($p<0,001$) y un grado de diferenciación pobre, como los principales factores determinantes de la misma.

Shikanov et al¹⁵² identificaron 120.392 hombres con PR por cáncer de próstata localizado utilizando la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) entre los años 1988 y 2003. La MCE a los 15 años fue del 5,3%, mientras que la MG fue del 30,6%. En pacientes ≥ 65 años aumentaban hasta el 6% y 40,8% respectivamente. El estadio clínico, el grado de diferenciación y la raza tuvieron un mínimo impacto sobre la MG; sin embargo las patologías cardiovasculares, otros cánceres y otras enfermedades no oncológicas constituyeron el 11%, 9,1% y 10,5% de las causas de mortalidad a los 15 años desde la PR.

D'Amico et al publicaron en el año 2007 un estudio¹⁵³ donde estimaban la MCE tras PR o RT primaria en pacientes con al menos un factor de riesgo (PSAv >2 ng/ml/año, biopsia con Gleason ≥ 7 , PSA ≥ 10 ng/ml, $\geq cT2b$), concluyendo que aquellos que presentaban una PSAv >2 ng/ml/año el año previo al diagnóstico aumentaban significativamente su riesgo de MCE tras PR (HR 7,3 ($p=0,05$)) y tras RT (HR 12,1 ($p=0,02$)).

Son varios los estudios que conceden una ventaja tanto en MCE como en MG a aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado tratados mediante PR en comparación con RT. Así lo demuestran Hoffman et al¹⁵⁴ en un estudio

observacional retrospectivo de 1.665 pacientes tratados a mediados de la década de los 90. Sin embargo insisten en la menor aplicabilidad de los resultados en la actualidad, por la diferencia de criterios de inclusión. Sooriakumaran et al ¹⁵⁵ llegan a conclusiones similares tras un seguimiento de 15 años, asociando dicha ventaja a la menor edad y menores comorbilidades de los pacientes tratados con PR. El meta-análisis publicado por Wallis et al¹⁵⁶, concede una ventaja estadísticamente significativa tanto en SG como en SCE a los pacientes tratados con PR en comparación con el grupo tratado con RT.

1.10.2 – Después de radioterapia.

Kim et al ¹⁵⁷ evaluaron a 2.675 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con RT±HT entre 1987 y 2007, y analizaron la MCE y MG, estratificando a los pacientes en grupos de riesgo según la NCCN, dosis de RT, uso de HT y edad. Concluyeron que la MCE a los 10 años es muy baja (0,2%) en aquellos pacientes de riesgo bajo e intermedio, aumentando hasta el 5,1% en los pacientes mayores de 70 años con dosis de RT<72 Gy sin HT. Al analizar a los pacientes de alto riesgo menores de 70 años con dosis de RT<72 Gy y sin HT, las tasas de MCE y MG a 10 años son comparables (15,2% y 18,5% respectivamente). En cambio, en aquellos con edad similar pero con dosis de RT>72 Gy+HT, la probabilidad de morir por otras causas es el doble que por cáncer de próstata (16,2% y 9,4% respectivamente). En pacientes de alto riesgo mayores de 70 años la MCE se reduce del 14% al 4% en el subgrupo con RT+HT, produciéndose la mayoría de muertes por otras causas.

Como se apunta en el apartado 1.10.1, aquellos pacientes con una PSA_v>2 ng/ml/año aumentan significativamente el riesgo de MCE tras RT¹⁵³. El mismo autor en un estudio previo¹⁵⁸ define un PSA-DT<3 meses tras RT o PR, como factor asociado significativamente con la MCE (HR 19,6, IC95% 12,5-30,9). La invasión perineural se ha relacionado con un aumento de la misma de forma significativa (p=0,0008)¹⁵⁹, en pacientes de riesgo bajo e intermedio.

Steinberger et al¹⁶⁰ concluyen que los pacientes fumadores que reciben tratamiento con RT por cáncer de próstata localizado, presentan un incremento significativo del riesgo de recurrencia bioquímica, desarrollo de metástasis a distancia y de MCE (HR 2,25, p<0,001). Choe et al¹⁶¹ evidenciaron una reducción de la MCE, tanto en pacientes tratados con RT como con PR, que eran tratados con anticoagulante, siendo mayor en pacientes de alto riesgo.

Son varios los estudios que tratan de comparar la calidad de vida a medio y largo plazo tras PR y RT, basándose fundamentalmente en las alteraciones de la función urinaria, intestinal y sexual postratamiento. Matthew J. Resnick et al¹⁶² concluyen en su estudio:

- 2 años: Incontinencia urinaria (OR: 6,22, IC95% 1,92-20,29) y disfunción eréctil (OR: 3,46, IC95% 1,93-6,17) mayores en PR. Sin embargo, la toxicidad intestinal es menor tras PR que tras RT (OR: 0,39, IC95% 0,22-0,68).
- 5 años: se mantiene dicha distribución de toxicidad. Incontinencia urinaria (OR: 5,10, IC95% 2,29-11,36) y disfunción eréctil (OR: 1,96,

IC95% 1,05-3,63) mayores en PR, mientras que la toxicidad intestinal es mayor tras RT (OR: 0,47, IC95% 0,26-0,84).

- 15 años: no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las tres esferas.

Destaca la comparación de toxicidad terapéutica y análisis de calidad de vida (HRQoL) tras PR y RT de rescate llevada a cabo por van Stam et al¹⁶³, quienes describen una mayor incontinencia urinaria ($p=0,02$) y DE ($p=0,01$) tras PR inmediatamente tras el tratamiento, mientras que la RT de rescate presentaba una tasa mayor de diarrea ($p<0,01$) y sintomatología intestinal ($p<0,01$). Sin embargo, mientras que la incontinencia y la disfunción eréctil tienden a mejorar tras PR, tras RT de rescate permanecen estables en el tiempo, de tal forma que al cabo de 2 años la RT presenta peor puntuación en varios dominios del HRQoL, pero no en la calidad de vida global. Establecen que un periodo ≥ 7 meses desde PR hasta RT de rescate tiene una influencia positiva sobre la satisfacción sexual ($p=0,02$) y la recuperación de la función urinaria ($p=0,03$).

2 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1 - HIPÓTESIS

En los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo el tratamiento indicado es la prostatectomía radical o la radioterapia radical con deprivación androgénica neoadyuvante, concomitante y adyuvante con una duración entre 2 y 3 años.

No existen estudios de alto nivel científico que comparen el resultado de ambos tratamientos¹⁶⁴. Por lo tanto, se puede presuponer que ambos tratamientos tienen la misma efectividad (capacidad de lograr el resultado deseado o esperado en condiciones reales).

En esta tesis queremos comprobar si la hipótesis de que ambos tratamientos en condiciones de práctica clínica habitual presentan la misma efectividad, o si por el contrario uno de los dos tratamientos es superior al otro en términos de supervivencia.

Por lo tanto, podemos definir conceptualmente que la:

- **Hipótesis nula (H0)**, es que la efectividad de ambos tratamientos es la misma.
- **Hipótesis alternativa (H1)**, es que uno de los tratamientos presenta mayor efectividad.

Desde el punto de vista operativo este beneficio de uno de los dos tratamientos se debe de traducir en un aumento estadísticamente significativo de los siguientes parámetros:

- Supervivencia libre de recidiva después del tratamiento primario.
- Supervivencia libre de recidiva después de un tratamiento de rescate por recaída.
- Supervivencia global.
- Supervivencia cáncer específica.

2.2 - OBJETIVOS:

2.2.1 - Objetivo principal:

Evaluar si existen diferencias en la supervivencia cáncer específica entre la prostatectomía radical y la radioterapia con deprivación androgénica en los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo según el criterio de la European Association of Urology¹⁶⁵.

2.2.2 - Objetivos secundarios:

- Evaluar la supervivencia global de la serie y de ambos tratamientos.
- Evaluar la incidencia de recidiva bioquímica de ambos tratamientos.
- Evaluar la supervivencia libre de recidiva de ambos tratamientos.
- Evaluar si existen diferencias en la supervivencia libre de recidiva entre los pacientes tratados con prostatectomía y radioterapia de rescate en caso de recidiva bioquímica frente a los tratados con radioterapia con deprivación androgénica.
- Evaluar la relación existente entre la aparición de un segundo tumor y el tratamiento primario administrado.

3 – MATERIAL Y MÉTODO.

3.1 – Periodo y población del estudio

Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha realizado un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado de alto riesgo, según la clasificación de la EAU, tratados con prostatectomía radical o radioterapia en el Servicio de Urología y en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Se incluyeron los pacientes tratados con PR entre los años 1996 y 2007 y, los tratados con RT+HT en el período de tiempo 2002-2008. La última actualización se realizó en el año 2015. Debido a la larga supervivencia de estos pacientes, la fecha final para la inclusión de pacientes fue el año 2008, de esta forma podríamos tener un seguimiento mínimo de 7 años.

Se identificaron 307 pacientes: 145 tratados con prostatectomía, 21 pacientes tratados exclusivamente con radioterapia y 141 pacientes tratados con radioterapia y deprivación androgénica neo, adyuvante y concomitante. Se excluyeron del análisis los 21 pacientes tratados exclusivamente con radioterapia, quedando para el estudio un total de 286 pacientes.

3.2 – Tipo de estudio.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, para ello se crearon dos cohortes en función del tratamiento primario que habían recibido los pacientes:

- **Grupo de PR** = 145 tratados con prostatectomía (1996-2007).
- **Grupo de RT+HT** = 141 tratados con radioterapia y deprivación androgénica (2002-2008).

3.3 – Obtención de los datos.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para efectuar la recogida de datos. Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos creada para ello con el programa SPSS. La última actualización de los pacientes se realizó en noviembre del año 2015.

3.4 – Diagnóstico y estudio de extensión tumoral.

En todos los pacientes se realizó el diagnóstico mediante biopsia transrectal ecodirigida. El estudio de extensión tumoral se realizó, también en todos los pacientes, con TAC abdomino-pélvico y gammagrafía ósea de cuerpo completo.

3.5 – Tratamientos aplicados.

La prostatectomía radical, en monoterapia, fue realizada por todos los miembros del Servicio de Urología incluidos los MIR. Se utilizó la técnica de prostatectomía retrógrada descrita por Walsh¹⁶⁶. La indicación y la extensión de la LFD pelviana se ajustó a las recomendaciones de la literatura y de las Guías Clínicas de la Asociación Europea de Urología al uso durante los 12 años que incluye el estudio.

Las piezas de prostatectomía se procesaron según el procedimiento habitual establecido por el Servicio de Anatomía Patológica.

La irradiación externa se realizó con radioterapia conformada 3D por el servicio de Oncología Radioterápica de nuestro Hospital. A todos los pacientes tratados con radioterapia, la deprivación androgénica se administró de forma

neoadyuvante (1-2 meses antes de la radioterapia), concomitante y adyuvante hasta completar 3 años.

3.6 – Seguimiento realizado.

A todos los pacientes se les realizó como mínimo una determinación de PSA a los 3 meses, semestral hasta el 5º año y anual a partir de entonces siempre que no presentaran recidiva. En caso de recidiva el seguimiento se adaptó en función de la respuesta al tratamiento de rescate.

3.7 – Criterios de recidiva bioquímica.

El criterio de recidiva bioquímica (RB) en los pacientes tratados con prostatectomía fue la elevación del PSA por encima de 0,4 ng/ml y en ascenso en la siguiente determinación⁷⁸. Los pacientes que a los 3-4 meses del tratamiento no alcanzaron niveles de PSA inferiores a 0,4 ng/ml fueron considerados como “*persistencia bioquímica*” y se les asignó un tiempo libre de recidiva de 0 meses.

En los pacientes tratados con radioterapia antes del 2005 se utilizó el criterio de ASTRO y, en los tratados después del 2005 se consideró recidiva bioquímica cuando el PSA fue mayor que el PSA nadir más de 2 ng/ml (ASTRO-Phoenix-2005)⁹⁰.

Después de un tratamiento de rescate con intención curativa, el criterio de RB se unificó en todos los pacientes en PSA > 0,4 ng/ml.

3.8 – Descripción de las variables estudiadas.

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables para su estudio.

3.8.1 – Variables clínicas:

- Edad en años (fecha de cirugía – fecha de nacimiento).
- PSA al diagnóstico.
- Estadio local – cT.
- Score de Gleason de la biopsia.
- Número de factores de riesgo de mal pronóstico.

3.8.2 – Tratamiento realizado:

- Fecha de tratamiento.
- Tipo de tratamiento – Prostatectomía o Radioterapia + deprivación androgénica.

3.8.3 – Variables anatómo-patológicas recogidas después de la prostatectomía:

- Realización de linfadenectomía (S/N).
- Score de Gleason de la pieza quirúrgica: patrón de Gleason 1º y 2º.
- Invasión capsular (S/N).
- Estado de los márgenes quirúrgicos: positivos / negativos.
- Invasión perineural (S/N).
- Estadio pT
- Estadio pN.

3.8.4 – Variables recogidas después de la radioterapia:

- Dosis total administrada.

- Tipo de fraccionamiento de la dosis.
- Volumen tratado: próstata ± vesículas seminales ± pelvis.
- Dosis administrada en pelvis.
- Tratamiento con deprivación androgénica (S/N).
- Duración de la deprivación androgénico.
- PSA al final de la RT.
- PSA a los 3 meses de la RT.
- Nadir de PSA.

3.8.5 – Variables recogidas durante el seguimiento:

- PSA
- Recidiva bioquímica (S/N).
- Fecha de la recidiva.
- Tratamiento administrado en caso de recidiva.
- Respuesta al tratamiento de rescate, en caso de tratamiento con intención curativa.
- Segunda recidiva bioquímica (S/N).
- PSA al final del estudio.
- Estado al final del estudio:
 - Vivo sin recidiva.
 - Vivo con recidiva.
 - Vivo con metástasis.
 - Muerto sin recidiva.
 - Muerto por cáncer de próstata.
 - Muerto por un 2º tumor.
 - Muerto por otras causas.

3.8.6 – Variables calculadas en base a otras variables recogidas:

- Seguimiento = fecha última revisión – fecha de tratamiento.
- Tiempo hasta la recidiva = fecha recidiva – fecha de tratamiento
- Supervivencia libre de recidiva bioquímica:
 - No recidiva = fecha última revisión – fecha de tratamiento.
 - Si recidiva = fecha recidiva – fecha de tratamiento.
- Supervivencia libre de 2ª recidiva:
 - No recidiva = fecha última revisión – fecha de tratamiento.
 - Recidiva no tratada con rescate con intención curativa o tratada con intención curativa, pero sin respuesta = fecha recidiva – fecha de tratamiento.
- Supervivencia global.
- Supervivencia cáncer específica.

3.9 – Confidencialidad de los datos:

Después de realizada la última actualización y la depuración de los datos se procedió a la anonimización de la base de datos, para cumplir con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE, núm 298, de 14 de diciembre de 1989).

3.10 – Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se han representado por la mediana y el rango intercuartil (IQR) y las cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas la t de Student. El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se ha utilizado el test de log-rank.

Para la identificación de factores de riesgo con posible influencia en la supervivencia se ha utilizado un análisis uni y multivariante mediante la regresión de Cox. Para identificar los posibles factores relacionados con la aparición de un 2º tumor durante el seguimiento se ha realizado un análisis uni y multivariante mediante regresión de Cox.

La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$. Cuando la p fue mayor de 0,05 y menor o igual a 0,1 se consideró que existía una tendencia a la significación estadística.

En los análisis multivariantes se incluyeron las variables con significación estadísticas y las que presentaron tendencia a la significación.

Los modelos multivariantes obtenidos después de utilizar la regresión de Cox o la regresión logística se depuraron mediante la opción "atrás condicional".

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

4 – RESULTADOS.

4.1 – DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

4.1.1 – Variables clínicas:

La mediana de edad de la serie fue de 68 años y la mediana de PSA de 12,6 ng/ml. El score de Gleason encontrado en la biopsia más frecuente fue ≥ 8 (62,2%). El estadio local encontrado con más frecuencia fue el cT2c (35,7%). El 69,2% de los pacientes sólo presentaban un único factor de riesgo. Al 50,7% de los pacientes se le realizó una prostatectomía radical y al 75,2% de ellos se le añadió una linfadenectomía ilio-obturatriz en el mismo tiempo. El 49,3% restante fue tratado con radioterapia y deprivación androgénica. El resto de las variables clínicas se detallan en la tabla III:

Tabla III - Variables Clínicas de la serie

Variables Clínicas	
Edad (IQR)	68(63-72)
PSA (ng/ml.)	12,6(8-23,1)
Gleason biopsia:	
• ≤ 6	45 (15,7%)
• 7	63 (22,1%)
• ≥ 8	178 (62,2%)
Estadio Clínico:	
• cT1c	72 (25,2%)
• cT2a	59 (20,6%)
• cT2b	32 (11,2%)
• cT2c	102 (35,7%)
• cT3a	21 (7,3%)
Nº de Factores de riesgo:	
• Uno	198 (69,2%)
• Dos	68 (23,8%)
• Tres	20 (7%)

Tratamiento:	
• Prostatectomía	145 (50,7%)
• Radioterapia + HT	141 (49,3%)
Linfadenectomía:	
• Si	109 (75,2%)
• No	36 (24,8%)

A todos los pacientes tratados con radioterapia, la deprivación androgénica se administró de forma neoadyuvante (1-2 meses antes de la radioterapia), concomitante y adyuvante hasta completar 3 años. La mediana de dosis total de radioterapia administrada fue de 74(IQR 74-75,5) Gy. En 108 (76,6%) pacientes el fraccionamiento fue de 5 x 1,8 Gy y en los 33 (23,4%) restantes de 5 x 2 Gy (son 141 RT+HT). En 109 (77,3%) además de la próstata y las vesículas seminales se irradió la pelvis.

4.1.2 – Variables patológicas:

Después de la prostatectomía radical el score de Gleason ≥ 8 (71,7%) fue el más frecuente. El 80% presentaron invasión capsular. El 55,2% tuvieron un margen quirúrgico negativo. El 81,4% presentaron invasión perineural. El estadio patológico más frecuente fue pT2c (37,2%). Sólo el 4,6% de los pacientes a los que se les realizó una linfadenectomía (3,4% del total de PR) fueron pN+. El resto de las variables patológicas se detalla en la tabla IV.

Tabla IV - Variables patológicas de las pacientes tratados con prostatectomía

Variables Patológicas	
Gleason pieza:	
• ≤ 6	9 (6,2%)
• 7(3+4)	17 (11,7%)
• 7(4+3)	15 (10,3%)
• ≥ 8	104 (71,7%)
Invasión capsular:	
• Si	116(80%)
• No	29 (20%)
Margen quirúrgico:	
• Negativo	80 (55,2%)
• Positivo	65 (44,8%)
Invasión perineural:	
• Si	118 (81,4%)
• No	27 (18,6%)
Estadio local patológico:	
• pT2a-b	23 (15,9%)
• pT2c	54 (37,2%)
• pT3a	26 (17,9%)
• pT3b	42 (29%)
Estadio ganglionar patológico:	
• pN0	104 (71,8%)
• pN+	5 (3,4%)
• pNx	36 (24,8%)

4.1.3 – Relación entre las características clínicas y patológicas.

En este apartado comparamos el score de Gleason de la biopsia y el estadio clínico con el score de Gleason y el estadio patológico de los pacientes

tratados con prostatectomía, para calcular la exactitud, la infraestadificación y la supraestadificación clínica.

En la tabla V se detalla la comparación entre los scores de Gleason obtenidos en la biopsia y en la pieza de prostatectomía.

Tabla V - Comparación entre el score de Gleason de la biopsia y el de la prostatectomía

Gleason Bx.	Gleason en la prostatectomía.				Total
	≤ 6	7(3+4)	7(4+3)	≥ 8	
≤ 6	5(26,3%)	3(15,8%)	3(15,8%)	8(42,1%)	19
7	0	1(7,2%)	3(21,4%)	10(71,4%)	14
≥ 8	4(3,6%)	13(11,6%)	9(8%)	86(76,8%)	112
Total	9(6,2%)	17(11,8%)	15(10,3%)	104(71,7%)	145

La exactitud, la infragradaación y supragradaación del score de Gleason obtenido por biopsia se refleja en la tabla VI.

Tabla VI - Exactitud, infragradaación y supragradaación del score de Gleason en la biopsia de próstata

S: Gleason Bx.	Exactitud	Infragradaación	Supragradaación
≤ 6	26,3%	73,7%	0%
7	28,6%	71,4%	0%
≥ 8	76,8%	---	23,2%
Global	65,5%	16,6%	17,9%

En la tabla VII se detalla la comparación entre el estadio clínico (cT) y el estadio patológico (pT).

Tabla VII - Relación entre el estadio clínico y patológico.

Estadio clínico (cT)	Estadio patológico (pT)				Total
	pT2a-b	pT2c	pT3a	pT3b	
cT1	10(20,8%)	22(45,8%)	4(8,3%)	12(25%)	48
cT2a-b	7(11,9%)	21(35,6%)	13(22%)	18(30,5%)	59
cT2c	6(15,8%)	11(28,9%)	9(23,7%)	12(31,6%)	38
Total	23(15,9%)	54(37,2%)	26(17,9%)	42(29%)	145

El 100% de los pacientes fueron clasificados clínicamente como enfermedad localizada. La exactitud al comparar con los datos de la prostatectomía fue del 53,1%, observándose que el 46,9% de los pacientes tenían una enfermedad extracapsular (infraestadificación).

4.1.4 – Seguimiento de la serie:

En los pacientes tratados con radioterapia y deprivación androgénica la mediana de PSA al final de la radioterapia fue de 0,1 (IQR 0,04-0,4) ng/ml. A los 3 meses fue de 0,04 (IQR 0,04-0,10) ng/ml. La mediana de PSA nadir fue de 0,04 (IQR 0,04-0,04) ng/ml.

De los pacientes tratados con prostatectomía en 30 (20,7%) casos el PSA a los 3 meses de la cirugía fue mayor de 0,4 ng/ml (persistencia bioquímica).

La mediana de seguimiento de la serie fue de 117,5(IQR 87-158) meses. En el grupo de prostatectomía fue de 152(IQR 103-194) meses y, en el grupo de RT+HT fue de 97(IQR 77,5-122) ($p=0,000$).

Al final del seguimiento 60(21%) pacientes habían desarrollado un segundo tumor. En 21(35%) casos el tumor se localizó en la pelvis. Las localizaciones más frecuentes fueron: colo-rectal en 17(28,3%) pacientes, pulmón en 11(18,3%) casos y vejiga en 6(10%) casos.

Durante el seguimiento 133(46,5%) presentaron recidiva bioquímica. En el grupo de PR recidivaron 97(66,9%) pacientes y en el de RT+HT lo hicieron 36(25,5%) pacientes. La mediana de PSA al diagnóstico de la RB fue de 0,9 (IQR 0,51-2,17) ng/ml.

Al final del seguimiento la situación de los pacientes se detalla en la tabla VIII.

Tabla VIII- Situación de los pacientes al final del estudio.

Situación	Serie	Prostatectomía	RT + HT	P
Vivo sin Enfermedad	111(38,8%)	34(23,5%)	77(54,6%)	0,000
Vivo con RB	60(21%)	45(31%)	15(10,6%)	
Vivo con metástasis	17(5,9%)	8(5,5%)	9(6,4%)	
Exitus	98(34,3%)	58(40%)	40(28,4%)	

En la tabla IX se detalla la causa de muerte de los pacientes al final del seguimiento.

Tabla IX- Causa del exitus al final del seguimiento.

Exitus	Serie	Prostatectomía	RT + HT	P
Cáncer de próstata	22(7,7%)	16(11%)	6(4,3%)	0,45
2º tumor	34(11,8%)	19(13,1%)	15(10,6%)	
Otras causas	35(12,2%)	20(13,8%)	15(10,6%)	
Cardiovascular	7(2,4%)	3(2,1%)	4(2,8%)	

4.2 – HOMOGENEIDAD DE AMBAS SERIES (búsqueda de sesgos).

La mediana de edad de los pacientes tratados con prostatectomía fue de 65(IQR 62-68) años. En cambio la de los pacientes tratados con radioterapia y deprivación androgénica fue de 71(IQR 66-74) años, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$).

La mediana de PSA en los pacientes tratados con prostatectomía fue de 11(7-16,8) ng/ml. En los pacientes tratados con radioterapia y deprivación androgénica fue de 17,8(IQR 8,3-25,9) ng/ml también con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$).

El resto de las variables comparadas se detallan en la tabla X.

Tabla X - Análisis de sesgos entre ambos tratamientos

Variable	Prostatectomía	Radioterapia + HT	P
PSA agrupado:			0,000
• ≤ 10	65 (44,8%)	42 (29,8%)	
• > 10 y ≤ 20	50 (34,5%)	33 (23,4%)	
• > 20	30 (20,7%)	66 (46,8%)	

S. Gleason biopsia:			0,000
• ≤ 6	19 (13,1%)	26 (18,4%)	
• 7	14 (9,7%)	49 (34,8%)	
• ≥ 8	112 (77,2%)	66 (46,8%)	
Estadio clínico:			0,000
• cT1	48 (33,1%)	24 (17%)	
• cT2a-b	59 (40,7%)	32 (22,7%)	
• cT2c	38 (26,2%)	64 (45,4%)	
• cT3a	0	21 (14,9%)	
Nº de Factores de Riesgo:			0,000
• Uno	119 (82,1%)	79 (56%)	
• Dos	20 (13,8%)	48 (34%)	
• Tres	6 (4,1%)	14 (9,9%)	

En resumen, los pacientes tratados con prostatectomía radical eran más jóvenes (diferencia de 6 años), tenían una media de PSA menor (diferencia cercana a 7 ng/ml), tenían un score de Gleason en la biopsia mayor (Gleason ≥ 8 , 77,2% frente a 46,8%), un estadio clínico (cT) menor y un número menor de factores de riesgo, que los tratados con radioterapia y deprivación androgénica de forma estadísticamente significativa ($p=0,000$) en todas las variables comparadas.

4.3 – DIFERENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA (SLR)

4.3.1. – Supervivencia libre de recidiva de la serie:

La mediana estimada para la SLR fue de 122 (IC95% 92,5-151,5) meses.

La estimación de la SLR bruta de la serie a los 5, 10 y 15 años fue del 69,1%, 50,6% y 40,3% respectivamente, como se puede observar en el gráfico I y en la tabla XI.

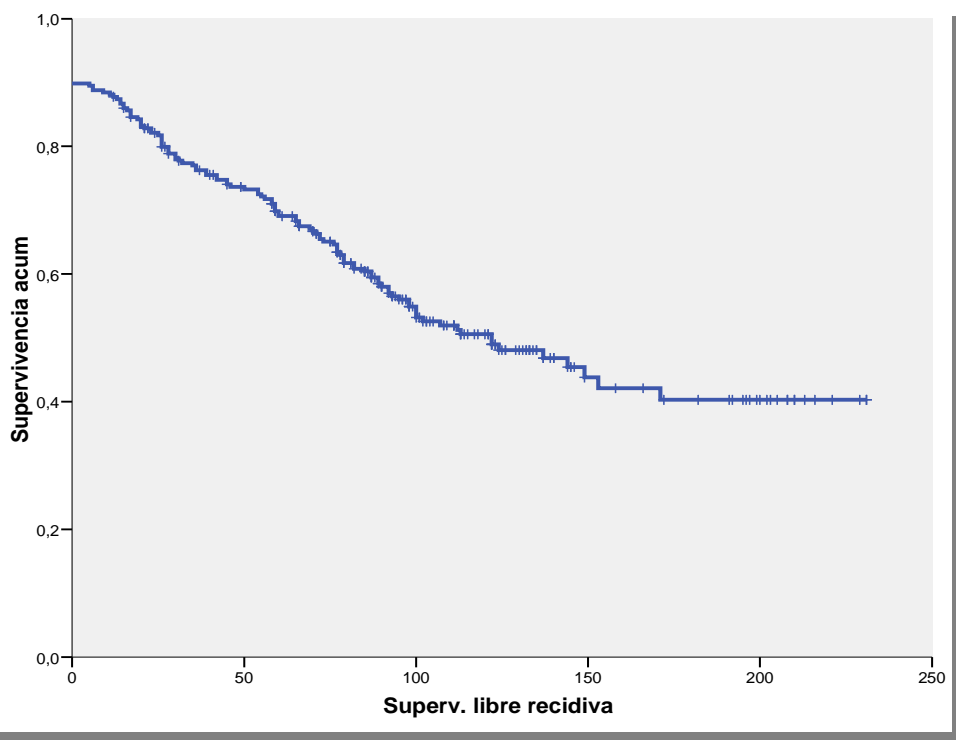


Gráfico I – Supervivencia libre de recidiva bruta de la serie estimada - Kaplan-Meier.

Tabla XI- Supervivencia libre de recidiva bruta estimada de la serie

Años	SLR	Eventos	En riesgo
3	77%	66	208
5	69,1%	86	178
8	56%	116	107
10	50,6%	125	65
15	40,3%	132	21

4.3.2 – Supervivencia libre de recidiva según el tratamiento primario:

La mediana estimada para la SLR para los pacientes tratados con PR fue de 59 (IC95% 35,1-82,9) meses. Al haber menos de un 50% de casos con recidiva no se puede calcular la mediana estimada para el grupo tratado con RT+HT.

La estimación de la SLR bruta en el grupo de PR a los 5, 10 y 15 años fue de 49,9%, 34,4% y 27,6%. En cambio en el grupo de RT+HT fue de 90,3% y del 66,2% a los 5 y 10 años respectivamente ($p=0,000$), como se puede observar en el gráfico II y en la tabla XII.

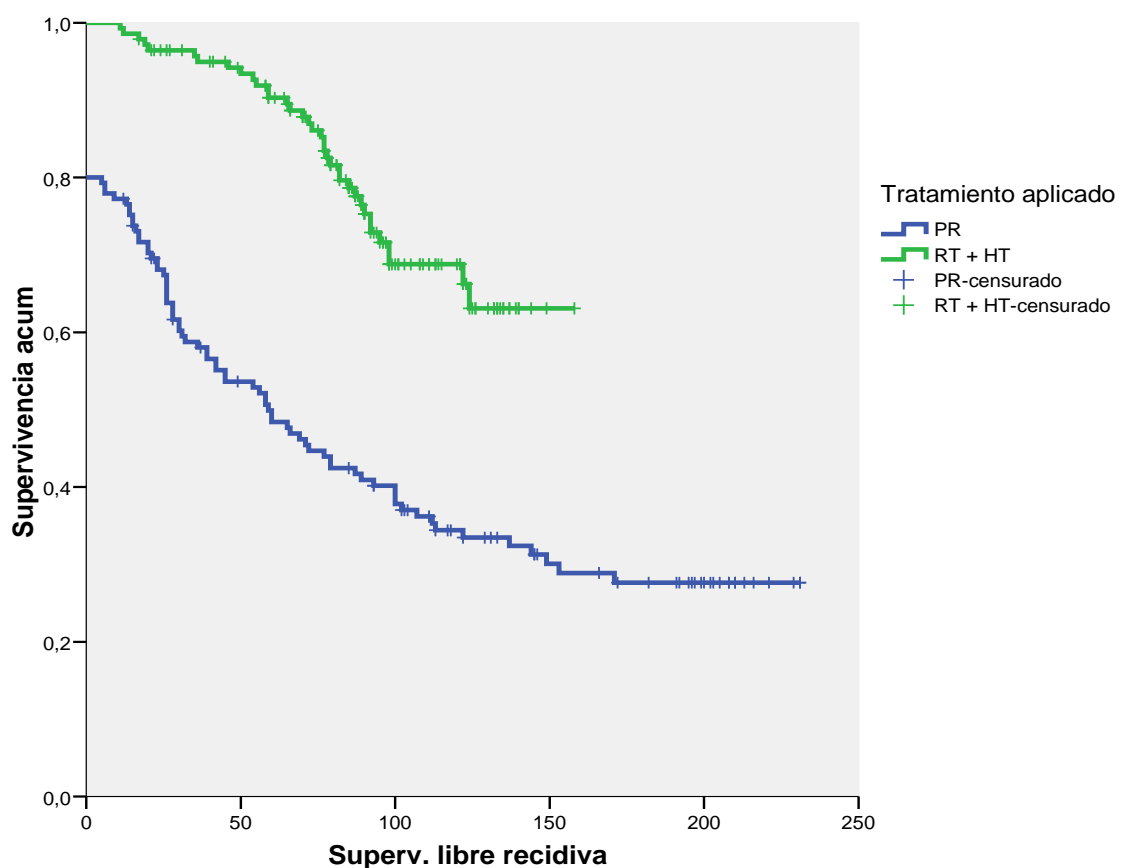


Gráfico II – Supervivencia libre de recidiva bruta estimada según el tratamiento primario aplicado - Kaplan-Meier.

Tabla XII - Supervivencia libre de recidiva estimada según el tratamiento primario.

Años	PR			RT + HT		
	SLR	Eventos	En Riesgo	SLR	Eventos	En Riesgo
3	58%	60	80	94,9%	6	128
5	49,9%	71	67	90,3%	13	115
8	40,2%	84	53	71,6%	32	56
10	34,4%	91	39	66,2%	35	26
15	27,6%	97	22	---	---	---

Debido que ambas series no son homogéneas es necesario ajustar la SLR en función de las variables que puedan influir en la misma. Para ello realizaremos un análisis uni y multivariable según la regresión de Cox.

En el análisis univariable se introdujeron las variables pre-tratamiento clásicas descritas en la literatura que pueden influir en la SLR. En la tabla XIII se puede observar que sólo la edad ($p=0,000$), el PSA ($p=0,000$) y el tratamiento primario ($p=0,000$) se relacionaron con la SLR. El score de Gleason de la biopsia presentó una importante tendencia a la significación ($p=0,08$).

Tabla XIII- Análisis univariable de las variables que pueden influir en la SLR.

Variable	HR	IC95%	P
Edad:			0,000
• < 70	1(Refer.)		
• ≥ 70	0,48	0,31-0,72	

PSA:				0,000
• < 10	1(Refer.)			
• 10-20	2,36	1,56-3,57		0,000
• > 20	1,22	0,78-1,91		0,39
Gleason:				0,08
• ≤ 6	1(Refer.)			
• 7	1,15	0,62-2,15		0,66
• ≥ 8	1,63	0,97-2,75		0,06
Estadio cT:				0,96
• cT1c	1(Refer.)			
• cT2a-b	0,96	0,61-1,49		0,84
• cT2c	0,95	0,61-1,47		0,83
• cT3a	0,80	0,37-1,73		0,57
Nº de Factores Riesgo:				0,92
• 1	1(Refer.)			
• 2	1,00	0,66-1,51		0,99
• 3	1,15	0,60-2,21		0,68
Tratamiento primario:				0,000
• RT + HT	1(Refer.)			
• PR	3,31	2,24-4,87		

En el análisis multivariable se introdujeron las variables significativas y con tendencia a la significación identificadas en el análisis univariable. El PSA ($p=0,000$) y el tratamiento inicial ($p=0,000$) se comportaron como variables predictoras independientes de recidiva bioquímica. La variable predictora independiente más potente fue el tratamiento primario. La PR multiplica el riesgo de RB por 3,46 veces, como se puede observar en la tabla XIV.

Tabla XIV - Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la SLR.

Variable	HR	IC95%	P
Edad:			0,35
• < 70	1(Refer.)		
• ≥ 70	0,81	0,51-1,27	
PSA:			0,000
• < 10	1(Refer.)		
• 10-20	2,51	1,65-3,81	0,000
• > 20	2,20	1,33-3,63	0,002
Gleason:			0,23
• ≤ 6	1(Refer.)		
• 7	1,64	0,86-3,14	0,13
• ≥ 8	1,60	0,91-2,81	0,10
Tratamiento primario:			0,000
• RT + HT	1(Refer.)		
• PR	3,46	2,16-5,54	

4.3.3. – Diferencias en la supervivencia libre de recidiva (SLR) entre los pacientes tratados con PR y RT de rescate (RTR) en caso de RB frente a los tratados con RT con deprivación androgénica.

En el grupo tratado con PR recidivaron 97 (66,9%) pacientes y en el grupo tratado con HT + RT recidivaron 36 (25,5%) pacientes. En la tabla XV se detalla el tratamiento de rescate aplicado según el grupo de tratamiento primario.

Tabla XV- Tratamientos de rescate en función del tratamiento primario.

Tratamiento de Rescate	PR	RT + HT
Abstención terapéutica	14(14,4%)	12(33,3%)
HT	42(43,3%)	20(55,5%)
Radioterapia ± HT	41(42,3%)	---
• RT	20(20,6)	
• RT + HT	21(21,6)	
Crioterapia	---	2(5,6%)
Prostatectomía radical	---	2(5,6%)

Como se puede observar en la tabla XV, al 42,3% de los pacientes del grupo de PR se le aplicó un tratamiento de rescate con intención curativa (RT).

Para poder responder a este objetivo secundario, excluimos los pacientes con RB después de la PR que no fueron rescatados con intención curativa (HT, abstención terapéutica)(n=56) y de aquellos rescatados con PR o crioterapia en caso de RB tras RT+HT primaria(n=4); evaluamos un total de 226 pacientes.

Por lo tanto, tenemos dos cohortes de pacientes: una con 89 pacientes tratados de forma primaria con PR y otra con 137 pacientes tratados con RT+HT.

La RTR se realizó en todos los pacientes mediante RT conformada 3D con planificación con TC. El volumen de irradiación fue el lecho de prostatectomía siguiendo las recomendaciones de las Guías Europea (ESTRO)¹⁶⁷ y Americana (RTOG)¹⁶⁸ de delimitación de volúmenes. En los pacientes con ausencia de linfadenectomía y/o pT3 con Gleason ≥ 8 se irradiaron los ganglios pélvicos. La dosis en todos los pacientes fue de 70 Gy al lecho de prostatectomía con fraccionamiento de 5 sesiones a la semana de 2 Gy/fracción. En los pacientes que presentaban recidiva clínica visible por técnicas de imagen, se escaló la dosis a 74-76 Gy sobre el nódulo. La dosis a los ganglios pélvicos fue de 50 Gy con idéntico fraccionamiento. En ausencia de ensayos publicados sobre el beneficio de la asociación RTR+HT en los años en los que se trataron los pacientes del estudio, los principales criterios para añadir HT fueron la persistencia de PSA elevado (> 1 ng) previo a la irradiación y el Gleason score ≥ 8 . La duración del tratamiento hormonal en estos pacientes fue de 1 año.

La mediana de seguimiento después del tratamiento de rescate (RTR) fue de 105(IQR 75,5-134,5) meses.

Con estos datos hemos creado en la base de datos una nueva variable: respuesta al tratamiento de rescate - Si/No. El criterio para definir la respuesta a dicho tratamiento fue que al final del seguimiento el paciente presentara un PSA $< 0,4$ ng/ml.

El 68,3%(n=28) de los pacientes tratados con RTR±HT presentaron respuesta bioquímica: 14(70%) pacientes cuando solo se administró RTR y 14(67%) pacientes cuando fue RTR+HT(p=0,82).

Al comparar al final del seguimiento la SLR del grupo de PR±rescate con el grupo tratado con RT+HT obtuvimos que, la estimación de la SLR a los 5 y 10 años después de PR±rescate fue de 89,7% y 87,1% y después de RT+HT fue de 91,6% y 71,1% respectivamente (p=0,01), como se puede observar en la tabla XVI y en gráfico III.

Tabla XVI: Estimación de la SLR según el tratamiento aplicado.

Años	PR			RT + HT			PR±RTR		
	SLR	Eventos	En Riesgo	SLR	Eventos	En Riesgo	SLR	Eventos	En Riesgo
3	67,9%	28	55	95,6%	6	124	89,7%	9	74
5	61,6%	33	49	91,6%	11	110	89,7%	9	72
8	55,2%	38	41	74%	28	53	88,4%	10	65
10	52%	40	31	71,1%	30	29	87,1%	11	51
15	50,1%	41	20	---	---	---	82%	12	28

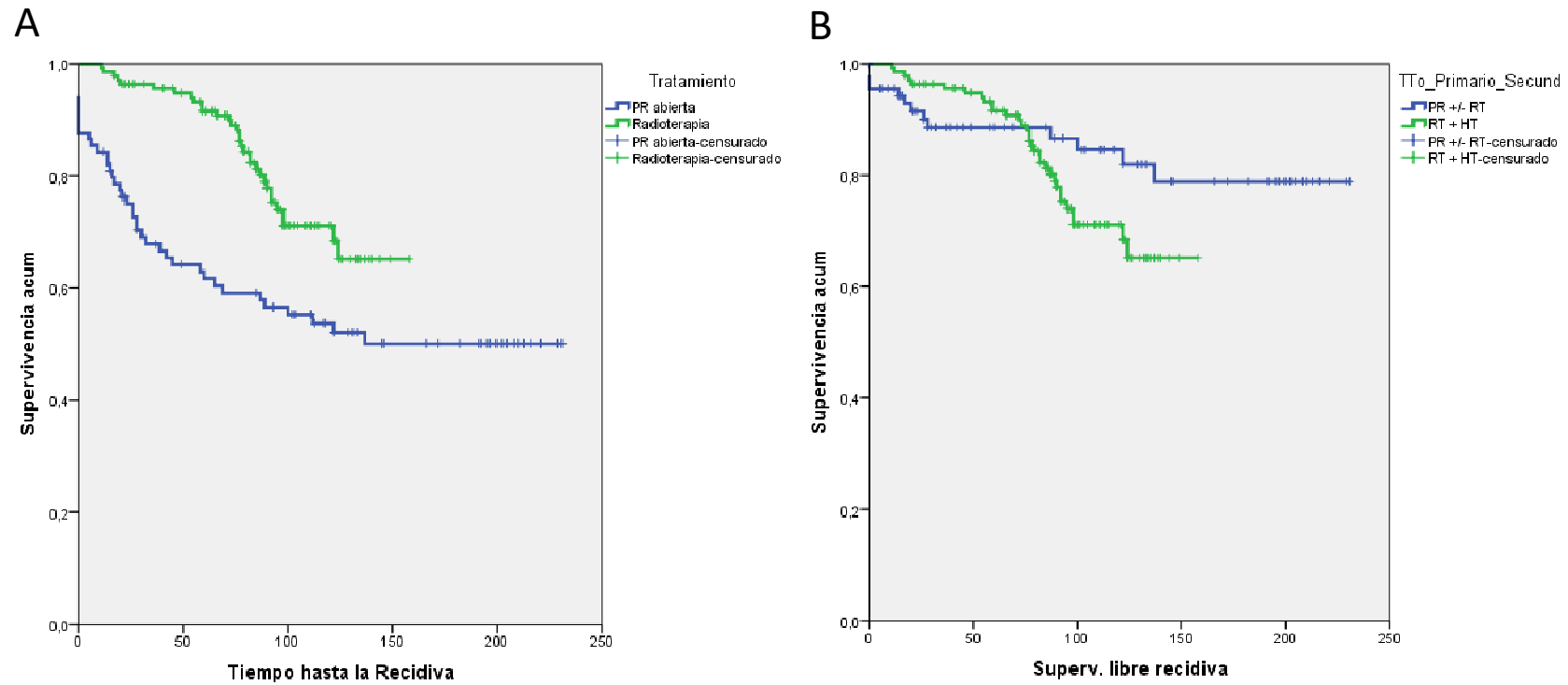


Gráfico III – Supervivencia libre de recidiva. **1A**: después del tratamiento primario y **1B**: después del tratamiento de rescate.

No hemos encontrado diferencias significativas ($p=0,50$) entre los pacientes del grupo de PR, según el tratamiento de rescate aplicado (RT o RT+HT), como se puede observar en el gráfico IV.

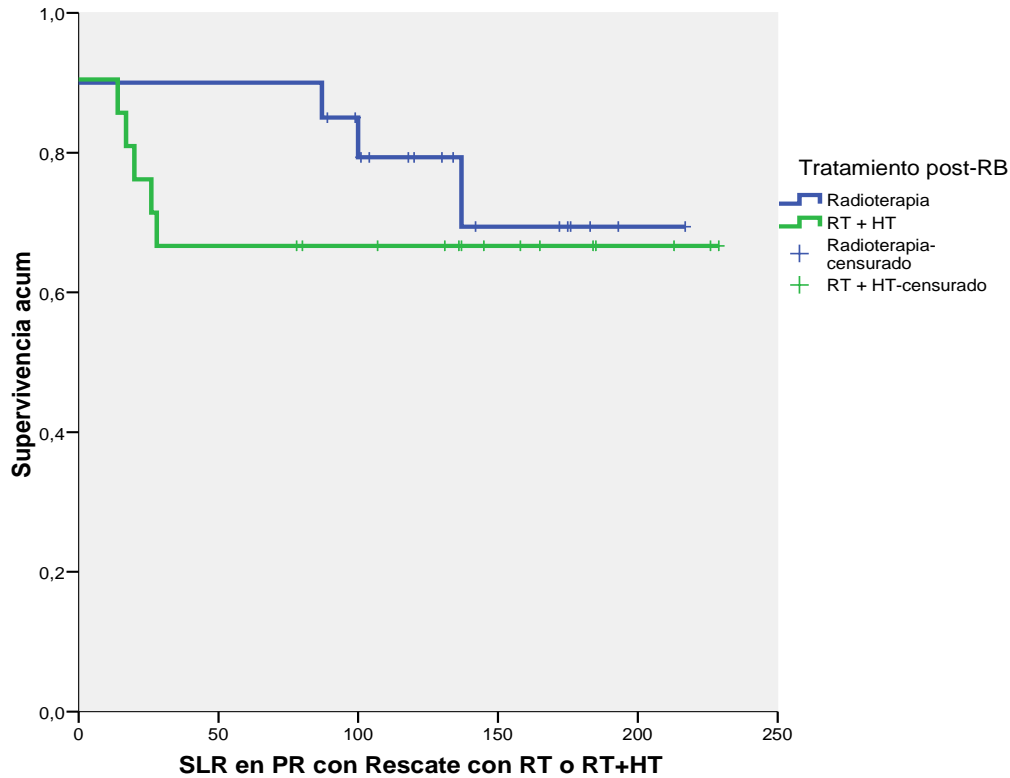


Gráfico IV – Supervivencia libre de recidiva bruta estimada comparando en los pacientes del grupo de PR con tratamiento de rescate (RT o RT+HT) - Kaplan-Meier.

Para evaluar los factores predictivos de SLR después de tratamiento de rescate, introducimos en el análisis univariable las siguientes variables: edad, PSA, score Gleason biopsia, estadio clínico (cT), número de factores de riesgo, y tratamiento primario aplicado. En el análisis multivariable se introdujeron las variables significativas identificadas en el análisis univariable. El único factor que se comportó como predictor independiente de SLR fue el tratamiento multimodal secuencial mediante PR y RTR±HT cuando se presentó la RB (HR=2,39, $p=0,01$) (tabla XVII).

Tabla XVII: Análisis uni y multivariable de las variables que pueden influir en la SLR tras tratamiento de rescate.

Variable	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P
Edad:						
• < 70	1(Refer.)		0,52			
• ≥ 70	1,22	0,67-2,24				
PSA:			0,33			
• ≤ 10	1(Refer.)					
• 10.1-20	2,77	1,29-5,98	0,009			
• > 20	1,96	0,93-4,17	0,078			
Gleason:			0,47			
• ≤ 6	1(Refer.)					
• 7	1,28	0,57-3,00	0,57			
• ≥ 8	0,84	0,39-1,81	0,65			
Estadio cT:			0,03			0,18
• cT1	1(Refer.)			1(Refer.)		
• cT2a-b	1,39	0,53-3,67	0,50	1,32	0,50-3,47	0,58
• cT2c	2,71	1,15-6,38	0,02	2,24	0,92-5,44	0,07
• cT3a	3,99	1,33-11,96	0,01	2,86	0,90-9,14	0,08
Nº de Factores Riesgo:			0,03			0,52
• 1	1(Refer.)			1(Refer.)		
• 2	2,33	1,24-4,39	0,009	1,45	0,71-2,97	0,31
• 3	1,56	0,54-4,48	0,41	0,93	0,30-2,90	0,90
Tratamiento aplicado:			0,01			0,01
• PR± rescate	1(Refer.)			1(Refer.)		
• RT + HT	2,39	1,21-4,72		2,39	1,21-4,72	

4.4 – DIFERENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG).

4.4.1 – Supervivencia global bruta de la serie.

La mediana estimada para la SG fue de 194 (IC95% 172,5-215,5) meses.

La estimación de la SG bruta de la serie a los 5, 10 y 15 años fue de 90,8%, 73,5% y 57,4% respectivamente, como se puede observar en el gráfico V y en la tabla XVIII.

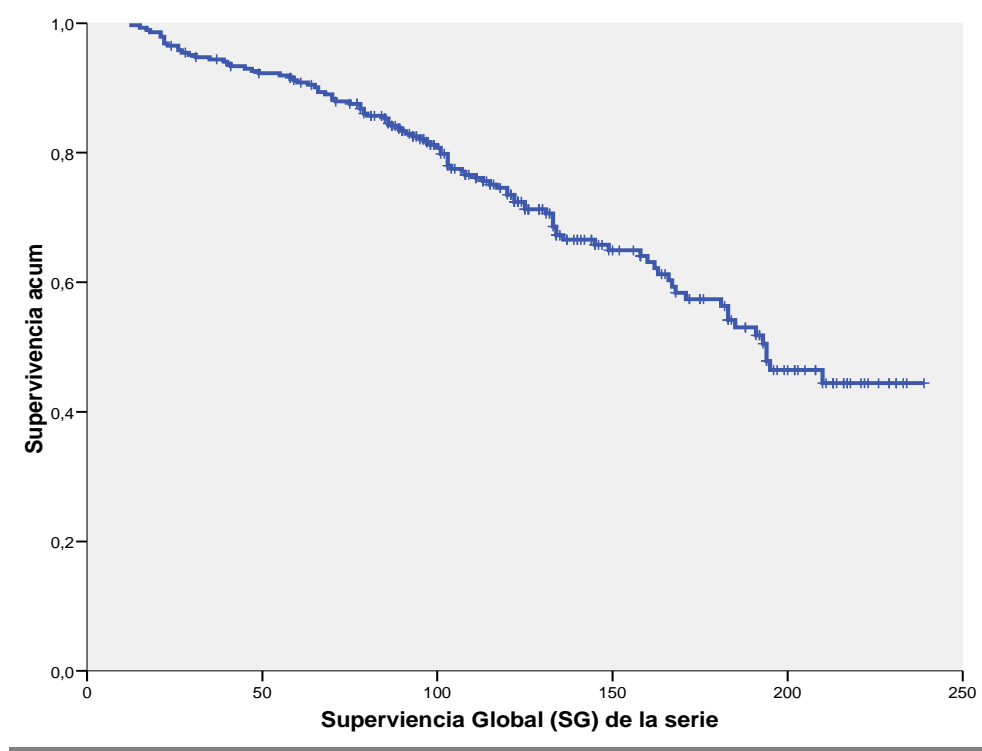


Gráfico V – Supervivencia global bruta estimada de la serie – Kaplan-Meier.

Tabla XVIII - Supervivencia global de la serie.

Años	Serie	Eventos	En riesgo
3	94,4%	16	267
5	90,8%	26	251
8	82,1%	49	187
10	73,5%	67	139
15	57,4%	88	54

4.4.2 – Supervivencia global bruta estimada según el tratamiento primario.

Al haber menos de un 50% de casos con exitus no se puede calcular la mediana estimada para la SG de ninguna de las dos cohortes.

La estimación de la SG bruta en el grupo de PR a los 5, 10 y 15 años fue de 92,4%, 77,5% y 61,8% respectivamente. Mientras que en el grupo de RT+HT fue de 89,2% y 68,8% a los 5 y 10 años respectivamente ($p=0,04$), como se puede observar en el gráfico VI y en la tabla XIX.

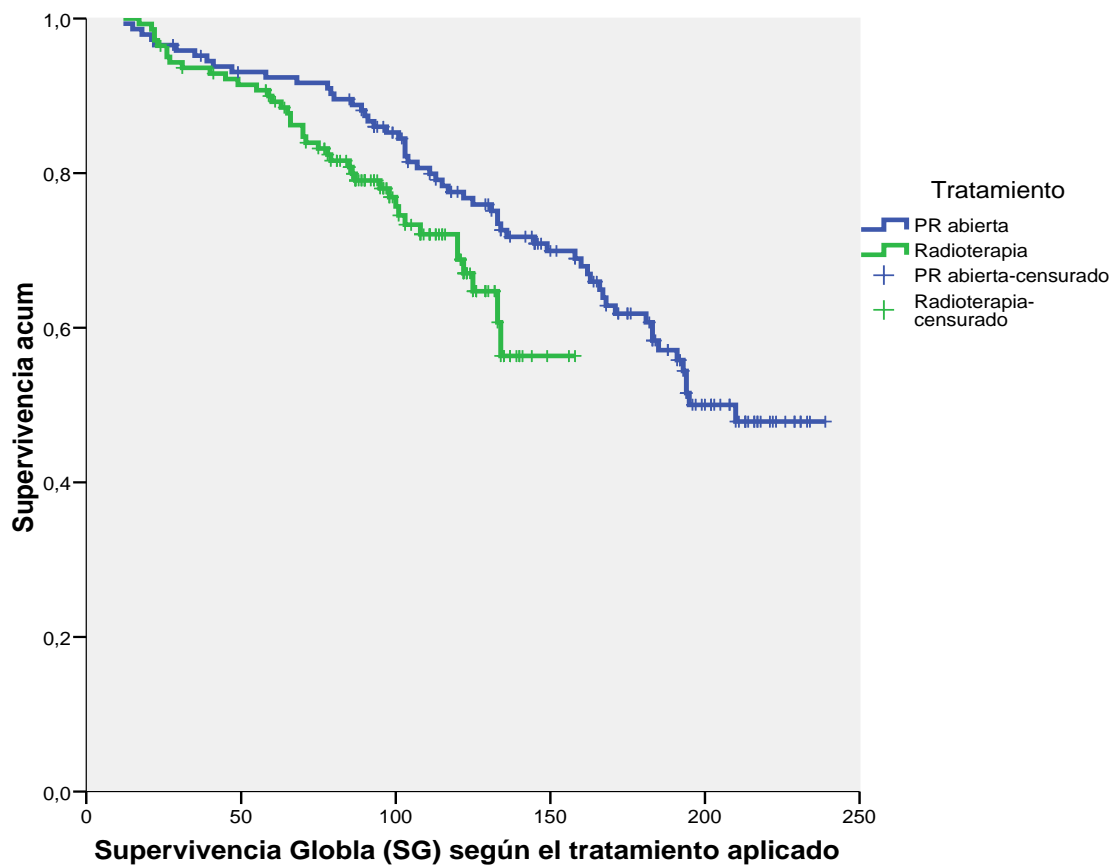


Gráfico VI – Supervivencia global bruta según el tratamiento primario.

Tabla XIX - Supervivencia Global (SG) según el tipo de tratamiento primario.

Años	PR			RT + HT		
	SG	Eventos	En Riesgo	SG	Eventos	En Riesgo
3	95,2%	7	132	93,6%	9	131
5	92,4%	11	131	89,2%	15	129
8	86%	20	116	78%	29	71
10	77,5%	31	96	68,8%	36	42
15	61,8%	48	54	---	---	---

Debido a que ambas series no son homogéneas es necesario ajustar la SG en función de las variables que puedan influir en la misma. Para ello realizamos un análisis uni y multivariable según la regresión de Cox.

En el análisis univariable se introdujeron las variables pre-tratamiento clásicas descritas en la literatura que pueden influir en la SG. En la tabla XX se puede observar que la edad ($p=0,001$), el estadio cT ($p=0,03$), el tratamiento aplicado ($p=0,000$) y la aparición de un 2º tumor en el seguimiento ($p=0,000$) se relacionaron con la SG. El PSA presentaba un tendencia a la significación estadística ($p=0,10$).

Tabla XX- Análisis univariable de las variables que pueden influir en la SG.

Variable	HR	IC95%	P
Edad:			0,001
• < 70	1(Refen.)		
• ≥ 70	2,07	1,36-3,15	

PSA:				0,10
• < 10	1(Refen.)			
• 10-20	1,67	1,04-2,68		0,03
• > 20	1,22	0,73-2,03		0,44
Gleason:				0,33
• ≤ 6	1(Refen.)			
• 7	1,53	0,70-3,34		0,28
• ≥ 8	1,65	0,85-3,21		0,14
Estadio cT:				0,03
• cT1c	1(Refen.)			
• cT2a-b	1,99	1,19-3,55		0,02
• cT2c	1,81	0,99-3,30		0,05
• cT3a	3,21	1,36-7,59		0,008
Nº de Factores Riesgo:				0,28
• 1	1(Refen.)			
• 2	1,30	0,81-2,08		0,27
• 3	1,61	0,80-3,24		0,18
Tratamiento aplicado:				0,000
• RT + HT	1(Refen.)			
• PR	0,62	0,39-0,98		
2º Tumor:				0,000
• No	1(Refen.)			
• Si	2,76	1,84-4,14		

En el análisis multivariable (tabla XXI) se introdujeron las variables significativas y con tendencia a la significación identificadas en el análisis univariable.

Tabla XXI- Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la SG

Variable	HR	IC95%	P
Edad:			0,006
• < 70	1(Refen.)		
• ≥ 70	1,96	1,22-3,16	
PSA:			0,15
• < 10	1(Refen.)		
• 10-20	1,61	0,99-2,64	0,057
• > 20	1,17	0,70-1,98	0,55
Estadio cT:			0,08
• cT1c	1(Refen.)		
• cT2a-b	1,88	1,05-3,38	0,03
• cT2c	1,60	0,86-2,98	0,14
• cT3a	2,86	1,13-7,21	0,026
Tratamiento aplicado:			0,57
• RT + HT	1(Refen.)		
• PR	0,48	0,48-1,50	
2º Tumor:			0,000
• No	1(Refen.)		
• Si	2,60	1,71-3,95	

La edad ($p=0,006$), y la aparición durante el seguimiento de un 2º tumor ($p=0,000$) se comportaron como variables predictoras independientes de supervivencia global. El estadio cT ($p=0,08$) presentó una tendencia significativa.

Al depurar el modelo multivariable según la opción de SPSS “atrás condicional” y después de 3 pasos, se obtuvo el modelo multivariable de la tabla XXII.

Tabla XXII- Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la SG

Variable	HR	IC95%	P
Edad:			0,002
• < 70	1(Refen.)		
• ≥ 70	2,02	1,31-3,14	
Estadio cT:			0,055
• cT1c	1(Refen.)		
• cT2a-b	1,81	1,01-3,23	0,046
• cT2c	1,71	0,93-3,14	0,08
• cT3a	3,19	1,34-7,62	0,009
2º Tumor:			0,0001
• No	1(Refen.)		
• Si	2,73	1,81-4,14	

Como se puede observar en la tabla XXII se mantuvo el modelo multivariable anterior, aumentando la tendencia a la significación del estadio cT($p=0,055$). Se identificaron como variables predictoras independientes de mortalidad global la edad, la aparición de un segundo tumor y el estadio cT3a. La variable predictora independiente más potente fue la aparición de un 2º tumor, dicho evento multiplicó el riesgo de mortalidad por 2,7 veces.

4.5 – DIFERENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA (SCE).

4.5.1 – Supervivencia cáncer específica bruta estimada de la serie.

No se puede calcular la mediana estimada de la serie ya que la supervivencia cáncer específica es superior al 50%.

La estimación de la SCE bruta de la serie a los 5, 10 y 15 años fue de 96,3%, 93,6% y 87,6% respectivamente, como se puede observar en el gráfico VII y en la tabla XXIII.

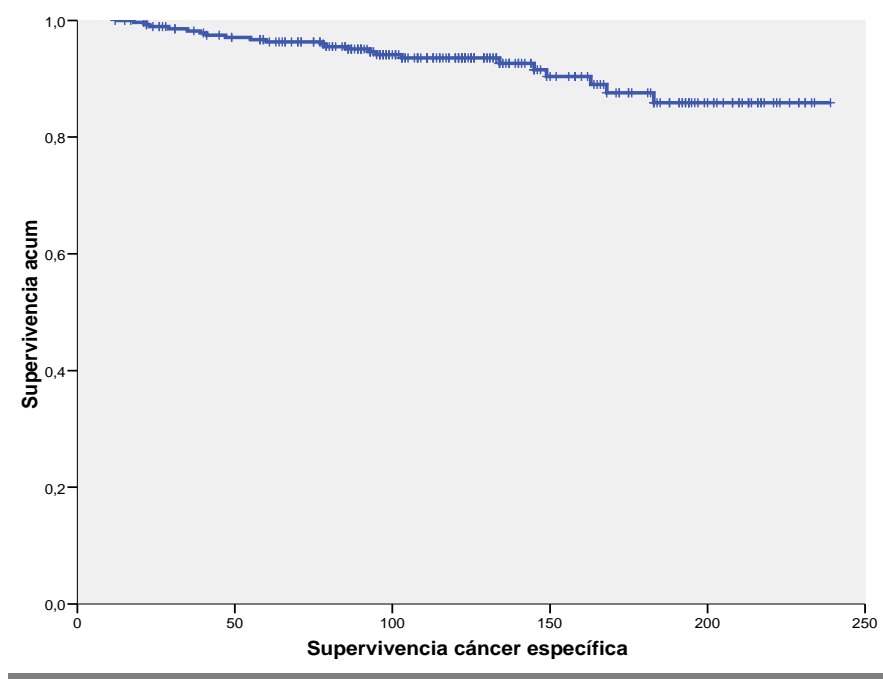


Gráfico VII – Supervivencia cáncer específica bruta estimada de la serie.

Tabla XXIII - Supervivencia Cáncer Específica estimada de la serie.

Años	SCE	Eventos	En riesgo
3	98,2%	5	267
5	96,3%	10	251
8	94,1%	15	190
10	93,6%	16	138
15	87,6%	21	54

4.5.2 – Supervivencia cáncer específica bruta estimada según el tratamiento primario:

No se puede calcular la mediana estimada en ninguno de los grupos de tratamiento ya que la supervivencia cáncer específica es superior al 50% en ambos grupos.

La estimación de la SCE bruta en el grupo de PR a los 5, 10 años y 15 años fue del 95,7%, 91,9% y del 86,8% respectivamente. Mientras que en el grupo de RT fue de 97% y 95,7% a los 5 y 10 años respectivamente ($p=0,44$), como se puede observar en el gráfico VIII y en la tabla XXIV.

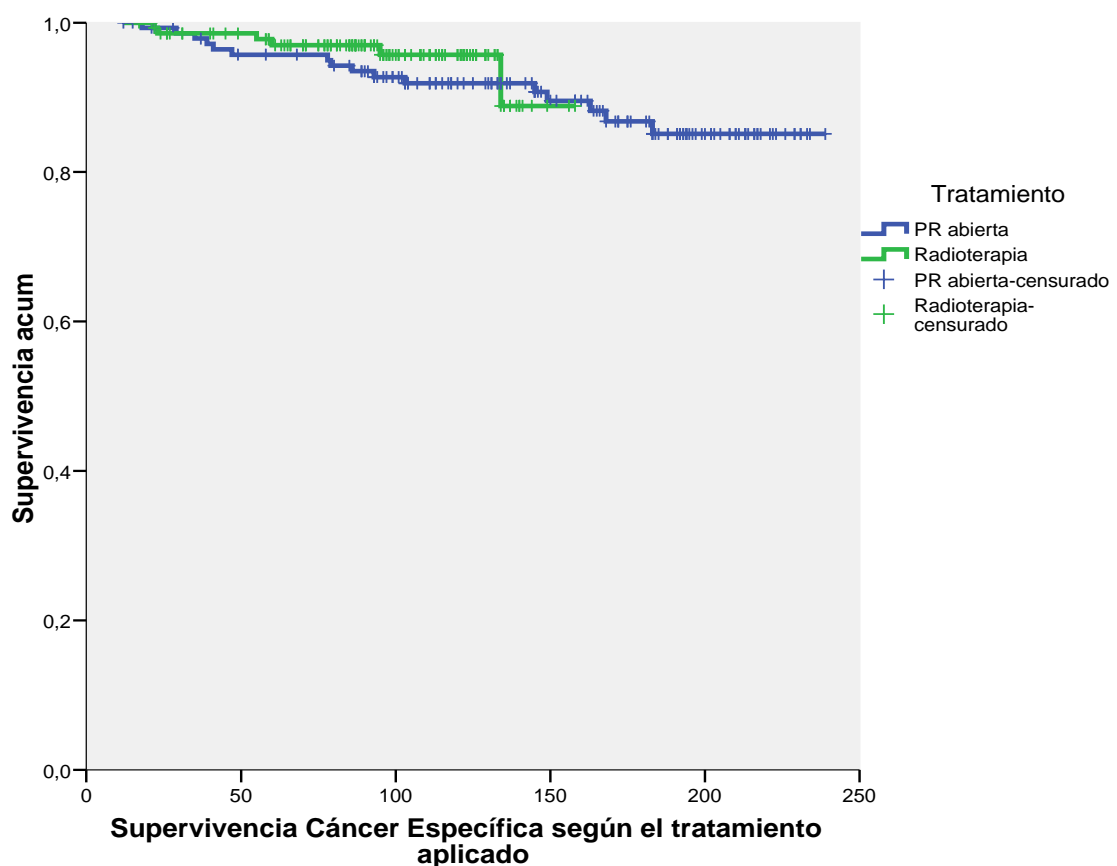


Grafico VIII – Supervivencia cáncer específica bruta estimada según el tratamiento primario.

Tabla XXIV - Supervivencia Cáncer Específica (SCE) bruta estimada según el tipo de tratamiento primario.

Años	PR			RT + HT		
	SCE	Eventos	En Riesgo	SCE	Eventos	En Riesgo
3	97,9%	3	137	98,6%	2	130
5	95,7%	6	131	97%	4	120
8	92,7%	10	116	95,7%	5	73
10	91,9%	11	96	95,7%	5	43
15	86,8%	15	54	---	---	---

Debido que ambas series no son homogéneas es necesario ajustar la SCE en función de las variables que puedan influir en la misma. Para ello se realiza un análisis uni y multivariable según la regresión de Cox.

En el análisis univariable se introdujeron las variables pre-tratamiento y post-tratamiento clásicas descritas en la literatura que pueden influir en la SCE. En la tabla XXV se puede observar que el PSA ($p=0,03$), la existencia de RB ($p=0,02$) después del tratamiento primario y la RB después del tratamiento de rescate ($p=0,001$) se relacionaban con la SCE. La aparición de un 2º tumor durante el seguimiento presentaba una tendencia a la significación.

Tabla XXV- Análisis univariable de las variables que pueden influir en la SCE.

Variable	HR	IC95%	P
Edad:			0,69
• < 70	1(Refen.)		
• ≥ 70	0,81	0,29-2,25	

PSA:				0,03
• < 10	1(Refen.)			
• 10-20	5,31	1,50-18,82		0,01
• > 20	3,01	0,78-11,70		0,11
Gleason:				0,29
• ≤ 6	1(Refen.)			
• 7	2,54	0,26-24,4		0,42
• ≥ 8	4,27	0,57-32		0,16
Estadio cT:				0,32
• cT1c	1(Refen.)			
• cT2a-b	0,78	0,25-2,42		0,67
• cT2c	0,99	0,33-2,98		0,99
• cT3a	2,93	0,71-12,10		0,14
Nº de Factores Riesgo:				0,25
• 1	1(Refen.)			
• 2	1,60	0,61-4,23		0,34
• 3	2,72	0,77-9,58		0,12
Tratamiento aplicado:				0,44
• RT + HT	1(Refen.)			
• PR	1,48	0,54-4,04		
Recidiva Bioquímica:				0,02
• No	1(Refen.)			
• Si	60,10	1,87-1929,30		
RB después de Rescate:				0,001
• No	1(Refen.)			
• Si	31,92	4,29-237,7		
2º Tumor:				0,000
• No	1(Refen.)			
• Si	2,76	1,84-4,14		

En el análisis multivariable (tabla XXVI) se introdujeron las variables significativas y con tendencia a la significación identificadas en el análisis univariable.

Tabla XXVI- Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la SCE.

Variable	HR	IC95%	P
PSA:			0,17
• < 10	1(Refen.)		
• 10-20	3,36	0,94-12,00	0,06
• > 20	3,04	0,78-11,87	0,11
Recidiva Bioquímica:			0,92
• No	1(Refen.)		
• Si	36147,55	0,00-8,18E+095	
RB después de Rescate:			0,058
• No	1(Refen.)		
• Si	6,96	0,93-51,912	
2º Tumor:			0,07
• No	1(Refen.)		
• Si	0,16	0,02-1,18	

Ninguna de las variables se comportó como variable predictora independiente de mortalidad cáncer específica. La RB después del tratamiento de rescate ($p=0,058$) y la aparición de un 2º tumor durante el seguimiento ($p=0,07$) presentaron una tendencia muy importante a la significación estadística. La aparición de un 2º tumor durante el seguimiento redujo la MCE con una tendencia a la significación estadística (HR 0,16, IC95% 0,02-1,18, $p=0,07$).

4.6 – RELACIÓN ENTRE LA APARICIÓN DE UN 2º TUMOR DURANTE EL SEGUIMIENTO Y EL TRATAMIENTO ADMINISTRADO.

Al final del seguimiento 60(21%) pacientes habían desarrollado un segundo tumor. En 21(35%) casos el tumor se localizó en la pelvis. Las localizaciones más frecuentes por órganos fueron: colo-rectal en 17(28,3%) pacientes, pulmón en 11(18,3%) y vejiga en 6(10%) pacientes.

En el grupo de PR desarrollaron un 2º tumor en 33(22,8%) pacientes, mientras que en el grupo de RT+HT fueron 27(19,1%)pacientes ($p=0,45$).

En el grupo de PR el 2º tumor se localizó en la pelvis (vejiga, pene y colo-rectal) en 13(9%) de los casos (vejiga 4 casos, pene 1 caso, recto-sigma 7 casos y sarcoma en pelvis 1 caso), mientras que en el grupo de RT+HT dicha localización fue sólo en 8(5,7%) pacientes (recto-sigma 4 casos, vejiga 2 casos y sarcoma en pelvis 2 casos) ($p=0,29$).

De los 41 pacientes tratados con RT de rescate tras PR, tuvieron STP 8 casos(19,5%), 5 de ellos situados en la pelvis (recto-sigma 2 casos, vejiga 2 y sarcoma de pelvis 1).

Debido a la diferencia de edad, la administración de RT primaria y RT de rescate entre ambas series, se realizó un análisis uni y multivariable mediante regresión de Cox para poder evaluar que variables influyeron en el desarrollo de segundos tumores durante el seguimiento en el total de la serie.

Tabla XXVII- Análisis univariable de las variables que pueden influir en la aparición de un 2º tumor en el total de la serie.

Variable	HR	IC95%	P
Edad	1,06	1,01-1,11	0,02
Tratamiento inicial:			0,003
• Prostatectomía	1(Refen.)		
• RT + HT	2,48	1,35-4,54	
Radioterapia de Rescate:			0,04
• No	1(Refen.)		
• Si	1,78	1,01-3,14	

En el análisis univariable la edad, el tratamiento inicial y la RTR presentaron relación directa con la aparición de un 2º tumor durante el seguimiento.

En el análisis multivariante se incluyeron las tres variables. El tratamiento con RT + HT se comportó como una variable predictora independiente de desarrollo de 2º tumores durante el seguimiento. Así los pacientes tratados con RT + HT duplicaban el riesgo (HR = 2,4) con respecto a los pacientes tratados con PR, como se puede comprobar en la tabla XXVIII

Tabla XXVIII- Análisis multivariable de las variables que pueden influir en la aparición de un 2º tumor en el total de la serie.

Variable	HR	IC95%	P
Edad	1,04	0,99-1,09	0,11
Tratamiento inicial:			0,005
• Prostatectomía	1(Refen.)		
• RT + HT	2,41	1,31-4,34	
Radioterapia Rescate:			0,50
• No	1(Refen.)		
• Si	1,34	0,58-3,12	

5 – DISCUSIÓN.

Actualmente el tratamiento del cáncer de próstata localizado de alto riesgo sigue siendo controvertido. En las guías clínicas de la EAU del 2018²² la prostatectomía radical en los pacientes con CaP localizado de alto riesgo se clasifica con un nivel de recomendación elevado en aquellos pacientes con una esperanza de vida mayor de 10 años. La radioterapia con deprivación androgénica (2-3 años) presenta de la misma forma un alto nivel de recomendación (basado en ensayos clínicos). Existen varios estudios aleatorizados donde se compara el tratamiento con radioterapia frente al tratamiento con radioterapia más deprivación androgénica con diferente duración de esta última^{169,170,171}. Sin embargo, no existen estudios de alto nivel científico (estudios aleatorizados) que comparen el resultado de la prostatectomía radical y la radioterapia radical con deprivación androgénica como tratamientos primarios del cáncer de próstata localizado de alto riesgo¹⁶⁴.

5.1- Variables clínicas y patológicas:

En nuestra serie, los pacientes tratados mediante PR fueron más jóvenes que el grupo tratado con RT+HT, con una mediana de edad de 65 y 71 años respectivamente. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Roach M III¹⁶⁴ en el meta-análisis realizado entre 2004 y 2015, en el cual compararon la SG y la SCE en pacientes tratados con PR o RT±HT. En el 93% de los estudios incluidos, el grupo tratado con PR era más joven, con un promedio de edad de 64 años en comparación con los 69 años del segundo grupo. Esta condición se encuentra unida a la mayor probabilidad (hasta un 80%) de presentar comorbilidades en los tratados con RT±HT. De la misma forma, en el estudio retrospectivo comparativo entre PR y RT en pacientes con cáncer de próstata

de alto grado publicado por Tewari et al¹⁷², los pacientes tratados con RT tenían una mayor media de edad ($68\pm 5,8$ vs $62,9\pm 6,2$ años) y una mayor comorbilidad (Charlson $1,81\pm 1,51$ vs $1,23\pm 1,21$) que aquellos en los que se optó por cirugía radical.

El score de Gleason más frecuente encontrado en la biopsia, en nuestra serie, fue ≥ 8 (62,2%). Obtuvimos una exactitud global del 65,5% entre el score Gleason de la biopsia y el de la prostatectomía radical. En contrapartida, la infragradaación global fue del 16,6%, mientras que la supragradaación obtenida fue del 17,9%. Si comparamos nuestros resultados con los publicados en el meta-análisis realizado por Cohen et al¹⁷³ en 2008, existe similitud en la exactitud global obtenida (63%), difiriendo sin embargo, en los porcentajes de infra y supragradaación (7% y 30%, respectivamente). Mejoramos los resultados obtenidos por Algaba et al¹⁷⁴ tras analizar 215 biopsias, con una exactitud global del 49,7%, una infragradaación del 38,6% y un 11,6% de supragradaación.

La mayor concordancia la obtuvimos para el score Gleason ≥ 8 (76,8%), además de ser el único grupo en el que se obtuvo una supragradaación del score Gleason (23,2%). Corcoran et al¹⁷⁵ concluyen tras analizar la concordancia de 1.629 biopsias con el score Gleason definitivo tras prostatectomía radical, que aquellos casos en los que se obtiene una supragradaación en la biopsia, presentan características anatomopatológicas más agresivas y un mayor riesgo de recidiva bioquímica tras la prostatectomía radical. En nuestra serie no se obtuvo supragradaación en ningún caso para scores Gleason ≤ 6 y 7, lo que refuerza la conclusión de este autor.

El estadio clínico encontrado con más frecuencia en nuestra serie fue el cT2c (35,7%), mientras que el estadio patológico más frecuente en la pieza anatómica obtenida en los 145 pacientes tratados mediante prostatectomía fue pT3a+b (46,9%) seguido de pT2c (37,2%). Al analizar la relación entre ambos estadios, clínico y patológico, la mayor concordancia la obtuvimos entre cT2c y pT2c (28,9%). Así mismo, el 31,6% de los pacientes catalogados como cT2c al tacto rectal, presentaron un estadio patológico final pT3b, con afectación, por tanto, de las vesículas seminales. La concordancia entre cT1 y pT2a-b fue del 20,8%, mientras que la obtenida entre cT2a-b y pT2a-b fue solamente del 11,9%.

Ya en 1993, Partin¹⁷⁶ vaticinaba el uso de nomogramas que ayudarían al clínico a predecir el estadio patológico final en pacientes con cáncer de próstata localizado con la combinación de varios factores: niveles de PSA, score de Gleason y estadio clínico. Hoy en día, uno de los nomogramas más utilizado con dicho objetivo son las “tablas de Partin (2012)”¹⁷⁷. Roumiguie et al¹⁷⁸ analizaron a 523 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo para la validación externa del “nomograma de Briganti”. La mediana de edad obtenida en su estudio fue de 64 años, similar a la del nuestro; sin embargo, la mediana de PSA fue de 21 ng/ml, la cual dista de los 12,6 ng/ml de nuestro análisis. La gran mayoría de los pacientes de dicho estudio presentaron un único factor de riesgo (79,7% vs 69,2% de nuestro análisis). En nuestro análisis, el 53,1% de los pacientes presentaron un estadio pT2 (15,9% pT2a-b y 37,2% pT2c) y un 46,9% un estadio pT3 (17,9% pT3a y 29% pT3b), en comparación con el 28,9% y 70,2% (37,5% pT3a y 32,7% pT3b) obtenido por Roumiguie,

respectivamente. Obtuvimos resultados similares en cuanto a la positividad del margen quirúrgico, 44,8%, en comparación con el 43,6% de su serie. En cambio, la tasa de pN+ fue menor en nuestro estudio (3,4% vs 12,1%). Tras el análisis de los datos, los niveles de PSA y el estadio clínico son factores predictivos independientes para presentar una enfermedad localizada, situación con mejores resultados oncológicos según el “nomograma de Briganti”.

5.2-Seguimiento de las series:

La mediana de seguimiento de nuestra serie fue de 117,5 meses (9,8 años). En el grupo de PR fue de 152 meses (12,6 años), y en el grupo de RT+HT fue de 97 meses (8,1 años) ($p=0,000$). Al compararlo con el tiempo de seguimiento de otros importantes estudios donde se analiza el tratamiento óptimo del cáncer de próstata clínicamente localizado, podemos observar que nuestro análisis presenta un mayor seguimiento que la mayoría de los mismos, como se puede observar en la tabla XXIX.

Tabla XXIX- Tiempos de seguimiento:

Estudio	Seguimiento
Abdollah ¹⁷⁹	52 meses
Kibel ¹⁸⁰	67 (43-96) meses
Koichiro Akakura ¹⁸¹	102 (6-178) meses
Tewari ¹⁷²	<ul style="list-style-type: none"> • PR: 68 (3,7-174) meses. • RT: 52 (1-227) meses • Observación: 54 (8,4-206 meses)
Hoffman ¹⁵⁴	15 años
Nepple ¹⁸²	7,2 años
Merglen ¹⁸³	6,8 (0-15,8) años.

Tsao ¹⁸⁴	5,3 años
Liu ¹⁸⁵	11 años
Boorjian ¹⁸⁶	<ul style="list-style-type: none"> • PR: 10,2 (6,6-14) años • RT+HT: 6 (4,2-8,7) años • RT: 7,3 (4,5-9,6) años
Lee ¹⁸⁷	76 meses
Merino ¹⁸⁸	<ul style="list-style-type: none"> • PR: 92 meses. • RT: 76 meses
Westover ¹⁸⁹	4,6 años
Yamamoto ¹⁹⁰	<ul style="list-style-type: none"> • PR: 93 (3-214) meses. • RT: 85 (2,1-162) meses.
Kishan ¹⁹¹	4,6 (2,87-7,36) años: <ul style="list-style-type: none"> • RT: 4,2 (2,78-6,25) años. • RT+BT: 6,5 (3,16-9,19) años. • PR: 4,9 (4,26-8,9) años.
Nuestra serie	117,5 meses (9,8 años): <ul style="list-style-type: none"> • PR: 152 meses (12,6 años). • RT+HT: 97 meses (8,1 años).

5.3-Homogeneidad:

Al analizar nuestra serie, los pacientes tratados con PR eran más jóvenes (diferencia de 6 años) que los tratados con RT+HT de forma estadísticamente significativa ($p=0,000$). Si analizamos la diferencia de edad en los distintos estudios publicados en relación con el tratamiento de cáncer de próstata localizado, se observa una diferencia estadísticamente significativa en la mayoría de ellos, siendo los pacientes tratados con PR más jóvenes y con un menor índice de comorbilidad, como se muestra en la tabla XXX.

Tabla XXX- Tamaño muestral, edad de inclusión y diferencias de edad:

Estudio	N	Edad de inclusión	Diferencias de edad
Abdollah ¹⁷⁹	68.665 <ul style="list-style-type: none"> PR: 22.144 (32,2%) RT: 46.521 (57,8%) 	65-79 años	PR vs RT ≤69 años (25,6 vs 24,1%) (p<0,001)
Hoffman ¹⁵⁴	1.655 <ul style="list-style-type: none"> PR: 1.164 (70,3%) RT: 491 (29,7%) 	55-74 años	PR vs RT entre 55-64 años (52 vs 23%) (p<0,0001)
*Kibel ¹⁸⁰	10.429 <ul style="list-style-type: none"> PR: 2.843/3.642 RT: 1.638/626 BT: 1.330/350 	-	Mediana de edad: <ul style="list-style-type: none"> PR: 60/61 años RT: 69/70 años BT: 68/69 años
Koichiro Akakura ¹⁸¹	95 <ul style="list-style-type: none"> PR+LFD+HT: 46 RT+HT: 49 	≤75 años	PR vs RT (68,1±7,0 vs 68,7±6,6 años), p>0,5.
Tewari ¹⁷²	453 <ul style="list-style-type: none"> PR: 119 (26%). RT: 137 (30%) Observación: 197 (44%) 	≤75 años	RT más añosos que PR y manejo observacional.
Nepple ¹⁸²	10.361 <ul style="list-style-type: none"> PR: 4.459 RT: 1.261 Braquiterapia: 972 	-	PR vs RT vs Braquiterapia (60 vs 68,3 vs 66,8) (p<0,001).
Maxime Sun ¹⁹²	67.087 <ul style="list-style-type: none"> RT: 33.613 (50,1%). PR: 15.532 (23,2%) Observación: 17.942 (26,7%) 	65-80 años	RT vs PR vs Observación (73 vs 70 vs 73) (p<0,001).

Tsao ¹⁸⁴	847: <ul style="list-style-type: none"> • RT/PR±RT: 439/411 • Gleason8/9-10: 484/ 363. 	-	p>0,05.
Liu ¹⁸⁵	5.845 <ul style="list-style-type: none"> • PR: 2.567 • RT: 2.006 • PR+RT: 302 • Observación: 970 	65-74 años	A favor de PR: <ul style="list-style-type: none"> • PR vs PR+RT: p=0.6 • PR vs RT: p<0,0001 • PR vs Observación: p<0,0001
Boorjian ¹⁸⁶	1.847 <ul style="list-style-type: none"> • PR: 1.238 • RT: 609 • RT+HT: 344 	50-79 años	Mediana de edad 72 años. PR vs RT+HT vs RT: 66,0 vs 68,8 vs 69,3 (p<0,0001)
Lee ¹⁸⁷	376 <ul style="list-style-type: none"> • PR: 251 • RT: 125 	-	Mediana de edad: <ul style="list-style-type: none"> • PR: 67,5 años. • RT: 68,6 años.
Merino ¹⁸⁸	1.200: <ul style="list-style-type: none"> • PR: 993 • RT (IMRT): 207 	-	Mediana de edad (<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • PR: 63 (62,6-63,5) años • RT: 70 (69-71) años
Westover ¹⁸⁹	657: <ul style="list-style-type: none"> • PR: 285 • RT: 372. 	<75 años	Mediana de edad (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • PR: 65 años. • RT+HT: 70 años.
Yamamoto ¹⁹⁰	231: <ul style="list-style-type: none"> • PR: 112 • RT: 119 	-	Mediana de edad (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • PR:67 (51-80) años • RT:72 (55-85) años

Kishan¹⁹¹	487: <ul style="list-style-type: none"> • RT: 230 • PR: 170 • RT+BT: 87 	-	Mediana de edad: <ul style="list-style-type: none"> • RT: 70 años. • PR: 70 años. • RT+BT: 62 años Comparativa: <ul style="list-style-type: none"> • PR vs RT y PR vs RT + BT: p<0,0001 • RT vs RT +BT: p>0,5
Nuestra serie	286: <ul style="list-style-type: none"> • PR: 145 • RT+HT: 141 	-	Mediana de edad (p=0,000): <ul style="list-style-type: none"> • PR: 65 años • RT+HT: 71 años

*Kibel: estudio en dos centros (Cleveland Clinic y Barnes-Jewish Hospital). Se separan datos correspondientes por “/”.

En nuestra serie, los pacientes tratados con PR además tenían una media de PSA menor (diferencia cercana a 7 ng/ml), un score de Gleason en la biopsia mayor (Gleason \geq 8, 77,2% frente a 46,8%), un estadio clínico (cT) menor y un número menor de factores de riesgo, que los tratados con radioterapia y deprivación androgénica de forma estadísticamente significativa (p=0,000) en todas las variables comparadas.

En la tabla XXXI recogemos los datos referentes a estas tres variables de las principales series analizadas:

Tabla XXXI- Estadío patológico, estadío clínico y niveles de PSA:

Estudio	Estadío patológico o Score de Gleason	Estadío clínico	Niveles de PSA
Abdollah¹⁷⁹	PR vs RT (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • 2-5: 4,9 vs 5,5%. • 6-7: 68,2 vs 67,8% • 8-10: 26,9 vs 26,7% PR: mayor Gleason	PR vs RT (p<0,001), cT2c: <ul style="list-style-type: none"> • PR: 15,6% • RT: 11,7% 	-
Hoffman¹⁵⁴	RT vs PR (p=0,32): <ul style="list-style-type: none"> • 2-6: 59,3 vs 63,9% • 7: 22,1 vs 18,2% • 8-10: 8,9 vs 11,4% 	RT vs PR (p=0,69): <ul style="list-style-type: none"> • T1: 30,6 vs 32,4%. • T2: 45,3 vs 43,6% • T1/T2: 24,1 vs 24% 	p=0,73. La mayoría se encontró entre 4-10 ng/ml en ambos grupos (55,9% RT vs 61% PR)
Kibel¹⁸⁰	PR vs RT vs BT: <ul style="list-style-type: none"> • 2-6: 73,3 vs 52,1 vs 82,9% • 7: 22,4 vs 34,4 vs 16,9% • 8-10: 4,3 vs 13,5 vs 0,2%. 	PR vs RT vs BT: <ul style="list-style-type: none"> • T1: 77,8 vs 57,9 vs 81,4%. • T2: 21,4 vs 34,7 vs 18,6 • T3: 0,8 vs 7,4 vs 0% cT1c fue el más frecuente.	-
Koichiro Akakura¹⁸¹	PR vs RT (p>0,05): <ul style="list-style-type: none"> • G1: 9 vs 10 • G2: 25 vs 22 • G3: 12 vs 16 	PR vs RT (p>0,05): <ul style="list-style-type: none"> • B2: 17 vs 13 • C: 29 vs 36 	PR vs RT (p>0,5): <ul style="list-style-type: none"> • PR: 19,9 ±22,7 • RT: 21,6 ±30,5

Nepple ¹⁸²	PR vs RT vs BT (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • 5-6: 74 vs 55 vs 83% • 7: 22 vs 33 vs 17% • 8-10: 4 vs 12 vs 0,5%. 	PR vs RT vs BT (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • T1: 78 vs 59 vs 82% • T2: 21 vs 35 vs 18% • T3: 0,6 vs 6 vs 0% 	-
Maxime Sun ¹⁹²	RT vs PR vs Observación (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • 2-4: 7,5 vs 6,6 vs 20,4%. • 5-7: 92,5 vs 93,4 vs 79,6% 	RT vs PR vs Observación (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • ≤T1c: 42,3 vs 34,2 vs 52%. • T2a/b: 47,5 vs 51,9 vs 42,2% • T2c: 10,3 vs 13,9 vs 5,8%. 	-
Merglen ¹⁸³	PR vs RT vs RT+HT: <ul style="list-style-type: none"> • 2-4: 16 vs 30 vs 9% • 5-6: 55 vs 43 vs 53% • 7-10: 26 vs 9 vs 34% • Desconocido: 3 vs 10 vs 4% 	PR vs RT vs RT+HT: <ul style="list-style-type: none"> • 1: 18 vs 15 vs 19% • 2: 51 vs 52 vs 23% • 3: 32 vs 32 vs 58% 	PR vs RT vs RT+HT: <ul style="list-style-type: none"> • <10: 30 vs 28 vs 9%. • 11-19: 20 vs 22 vs 30%. • 20-29: 13 vs 11 vs 26% • ≥30: 14 vs 20 vs 26%.
Tsao ¹⁸⁴	-	Gleason 8 vs 9-10 (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • 0-1: 0 vs 1% • 2: 40 vs 21% • 3: 51 vs 71% • 4: 3 vs 3% • Tx: 6 vs 4% 	Gleason 8 vs 9-10 (p=0,004): <ul style="list-style-type: none"> • 8: 7,3 ng/l • 9-10: 8,9 ng/ml.

Liu¹⁸⁵	PR(ref) vs PR+RT vs RT vs Observacional (p<0,0001 en todas las comparativas): <ul style="list-style-type: none"> • 2-4: 26,6 vs 20 vs 39,2 vs 32,4% • 5-7: 51,8 vs 4,5 vs 33,1 vs 10,6% • 8-10: 41,5 vs 11,2 vs 32,2 vs 15,2% • Desconocido: 18,4 vs 0,5 vs 41,7 vs 39,5%. 	PR(ref) vs PR+RT vs RT vs Observacional (p<0,0001 en todas las comparativas): <ul style="list-style-type: none"> • 1: 36,4 vs 2,5 vs 45,1 vs 16,1% • 2: 55,6 vs 2,5 vs 33 vs 8,8%. • 3: 67 vs 12,5 vs 15,9 vs 4,6% • 4: 34,9 vs 12,8 vs 19,9 vs 32,4. • Desconocido: 31,2 vs 1,9 vs 43,1 vs 23,1% 	-
Boorjian¹⁸⁶	PR vs RT+HT vs RT (p<0,0001): <ul style="list-style-type: none"> • ≤6: 38 vs 21,8 vs 52,1% • 7: 24,5 vs 30,5 vs 27,9% • ≥8: 37,5 vs 47,7 vs 20%. 	PR vs RT+HT vs RT (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • cT1: 21,4 vs 17,8 vs 26% • cT2: 45,4 vs 39,5 vs 43% • cT3-cT4: 33,2 vs 42,7 vs 31% 	PR vs RT+HT vs RT (p: 0,02): <ul style="list-style-type: none"> • PR: 20,5 ng/ml • RT+HT: 17,4 ng/ml. • RT: 22,0 ng/ml.
Merino¹⁸⁸	Diferencia según grupos de riesgo de D'Amico: <ul style="list-style-type: none"> • Bajo: 19,5 vs 19,3% • Intermedio: 52,9 vs 37,7% • Alto: 21,7 vs 38% 	PR vs RT (p<0,001). <ul style="list-style-type: none"> • cT1: 53,7 vs 40,6% • cT2: 18 vs 34% • cT3: 4 vs 26% • cT4: 0 vs 0%. • Desconocido: 26,7 vs 0%. 	PR vs RT (p<0,001): <ul style="list-style-type: none"> • PR: 9,8 (1-10,5 ng/ml) • RT: 13,6 (11,8-16,6 ng/ml)

	<ul style="list-style-type: none"> Desconocido: 5,6 vs 4,89%. 		
Westover¹⁸⁹	<p>PR vs RT+HT (p=0,001):</p> <ul style="list-style-type: none"> 8: 80 vs 68% 9-10: 20 vs 32%. 	<p>PR vs RT+HT (p<0,001):</p> <ul style="list-style-type: none"> cT1: 77 vs 44% cT2a: 14 vs 27% cT2b: 6 vs 20% cT2c: 3 vs 9%. 	<p>PR vs RT+HT (p=0,15):</p> <ul style="list-style-type: none"> PR 7,9 (2,3-12,4 ng/ml) RT: 8,5 (6,0-13,6 ng/ml)
Yamamoto¹⁹⁰	<p>PR vs RT (p=0,23):</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-6: 12,5 vs 12,6% 7: 47,3 vs 39,5% 8-10: 40,2 vs 47,9% 	<p>PR vs RT (p=0,08):</p> <ul style="list-style-type: none"> cT3a: 80,4 vs 69,7% cT3b: 19,6 vs 27,7% 	<p>PR vs RT (p=0,17):</p> <ul style="list-style-type: none"> PR: 24,3 (4-720) ng/ml RT: 36,0 (2,1-400) ng/ml.
Kishan¹⁹¹	<p>RT vs RT+BT vs PR (p>0,1):</p> <ul style="list-style-type: none"> 9: 90,4 vs 94,3 vs 94,7% 10: 9,6 vs 5,7 vs 5,3%. 	<p>RT vs RT+BT vs PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> cT1c: 29,6 vs 19,5 vs 55,9%. cT2a: 17,8 vs 16,1 vs 15,9% cT2b: 10,7 vs 23 vs 11,8% cT2c: 7,4 vs 2,3 vs 4,1%. cT3a: 16,5 vs 14,9 vs 7,7%. cT3b: 4,9 vs 9,2 vs 1,2% cT4: 11,8 vs 14,9 vs 3,5%. 	<p>Mediana de PSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> RT: 9,76 (0,54-270) ng/ml. RT+BT: 11,7 (1,7-95,2) ng/ml. PR: 7,8 (0,4-124) ng/ml.

		Comparativa:	Comparativa:
		<ul style="list-style-type: none"> • $p < 0,05$ RT vs RT+BT • $p < 0,0001$ PR vs RT • $p < 0,0001$ PR vs RT+BT 	<ul style="list-style-type: none"> • $p > 0,5$: RT vs RT+BT • $p > 0,001$: PR vs RT+BT • $p < 0,01$: PR vs RT
Nuestra serie	PR vs RT+HT ($p=0,000$):	PR vs RT+HT ($p=0,000$):	PR vs RT+HT ($p=0,000$)
	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 6: 13,1 vs 18,4%. • 7: 9,7 vs 34,8% • ≥ 8: 77,2 vs 46,8%. 	<ul style="list-style-type: none"> • cT1: 33,1 vs 17% • cT2a-b: 40,7 vs 22,7% • cT2c: 26,2 vs 45,4% • cT3a: 0 vs 14,9% 	<ul style="list-style-type: none"> • PR: 11 (7-16,8) ng/ml • RT+HT: 17,8 (8,3-25,9) ng/ml.

En nuestra serie el 100% de los pacientes tratados con RT primaria recibieron deprivación androgénica adyuvante. En la tabla XXXII se especifica el tratamiento adyuvante de las principales series analizadas:

Tabla XXXII- Tratamiento adyuvante (HT) asociado al tratamiento primario:

Estudio	Tratamiento adyuvante (HT)
Abdollah ¹⁷⁹	9% de RT
Kibel ¹⁸⁰	34% de RT
Koichiro Akakura ¹⁸¹	100% de PR 100% de RT.
Tewari ¹⁷²	HT neoadyuvante/adyuvante: 19% de RT 18,5% de PR

Hoffman ¹⁵⁴	11% de RT
Merglen ¹⁸³	26% de RT
Tsao ¹⁸⁴	HT neoadyuvante/adyuvante: 64% en Gleason 8 49% en Gleason 9-10
Liu ¹⁸⁵	10,5% de PR 14,5% de PR+RT 8,4% de RT 27,6% de tratamiento observacional
Boorjian ¹⁸⁶	56% de RT
Lee ¹⁸⁷	100% de RT 10% RT de rescate
Merino ¹⁸⁸	42% de RT 5% RT de rescate
Westover ¹⁸⁹	100% de RT 6% de PR 6% RT de rescate
Yamamoto ¹⁹⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadyuvante (p<0,001): 76,8% PR y 95,8% de RT. • Adyuvante (p<0,001): 1,8% PR y 21% de RT. • De rescate: 31,2% de PR y 26,9% de RT.
Kishan ¹⁹¹	93,9% de RT 86,2% de RT+BT.
Nuestra serie	100% de RT

5.4- Supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLR):

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de 117,5 meses, 133 pacientes presentaron recidiva bioquímica (46,5% del total), 97 tras PR (66,9%) y 36 tras RT+HT (25,5%). La SLR fue mayor de forma significativa ($p=0,000$) en los pacientes tratados de forma primaria con RT+HT frente a los tratados con PR. Los niveles de PSA y el tratamiento primario administrado se comportaron como factores independientes de SLR ($p=0,000$), siendo esta última la variable predictora independiente más potente. La PR multiplicó por 3,46 el riesgo de recidiva bioquímica.

Por otra parte, hemos obtenido una ventaja en SLR en los pacientes tratados de forma multimodal mediante PR y tratamiento de rescate con RTR±HT si RB, al compararlo con el tratamiento primario inicial con RT+HT; de tal forma que la RTR±HT se comportó como una variable predictora independiente de SLR, multiplicando por más del doble la probabilidad de estar libre de recidiva al final del estudio frente a los pacientes con RT+HT primaria. En la revisión bibliográfica efectuada no hemos identificado ningún artículo en el que se comparen ambos tratamientos.

En relación con la comparativa de SLR tras tratamiento primario con intención curativa, los grupos de Arcangeli et al¹⁹³, y Yamamoto et al¹⁹⁴ obtuvieron resultados similares, con tasas de SLR superiores y estadísticamente significativas a favor de los pacientes tratados con RT+HT al cabo de 3 y 5 años frente a PR, respectivamente.

En la misma línea Merino et al¹⁸⁸ describen tasas de SLR a los 36 meses del 75% para PR frente al 88% para RT (42% tratados con HT adyuvante). Tras desglosar los resultados por grupos de riesgo, únicamente obtienen diferencias significativas en el grupo de alto riesgo (56% vs 79%, respectivamente) ($p=0,03$).

Resultados similares favorables al tratamiento con RT+HT fueron obtenidos por el grupo de Aizer et al¹⁹⁵, al comparar la SLR en 556 pacientes con cáncer de próstata localizado (PR: 204 vs RT±HT: 352) clasificados según grupos de riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Del total, 42 y 117 pacientes respectivamente, eran de alto riesgo. El 97,4% de estos últimos recibieron tratamiento HT adyuvante (RT+HT). Obtuvieron una ausencia de diferencia significativa en pacientes de pronóstico favorable (92,8% vs. 85,3%, $p = 0,20$) e intermedio (86,7% vs. 82,2%, $p = 0,46$), sin embargo en pacientes de pobre pronóstico, la RT+HT tuvo ventaja sobre la PR (38,4% vs. 62,2%, $p<0,001$).

Kishan et al¹⁹¹ analizaron retrospectivamente a 487 pacientes con cáncer de próstata con score de Gleason 9-10 en la biopsia, tratados entre el año 2000 y 2013 mediante RT±HT ($n=230$), PR ($n=170$) y RT+BT±HT ($n=87$). Los pacientes tratados con RT y RT+BT fueron más mayores que los tratados con PR, con un estadio clínico mayor y un PSA inicial más elevado ($p<0,05$). En la misma línea que nuestro estudio, obtienen una ventaja en cuanto a SLR de la RT±HT sobre la PR como tratamiento primario (HR=0,21, IC95% 0,14-0,32,

$p < 0,0001$); como se puede observar en la siguiente tabla extraída del artículo original.

Clinical outcome	Kaplan-Meier analysis		Multivariate Cox regression		
	5-yr	10-yr	HR	95% CI	p value
Biochemical recurrence					
EBRT vs RP (%)	28.2% vs 73.6	39.7% vs 83.8	0.21	(0.14, 0.32)	<0.0001
EBRT + BT vs EBRT (%)	17.1% vs 28.2	30.0% vs 39.7	0.76	(0.44, 1.32)	0.33
EBRT + BT vs RP (%)	17.1% vs 73.6	30.0% vs 83.8	0.16	(0.09, 0.28)	<0.0001

En este estudio se realizó un mayor número de tratamientos de rescate local y sistémico en los pacientes tratados con PR (49,0% RT de rescate y 30,1% HT de rescate) al compararse con RT±HT (0,9% crioablación y 19,7% HT de rescate) y con RT+BT±HT (1,2% crioablación y 16,1% HT de rescate) ($p < 0,0001$). Estas tasas de rescate son próximas a las obtenidas en nuestro análisis.

En el meta-análisis realizado por Petrelli et al¹⁹⁶ entre los años 1990 y 2013, se analizaron 17 estudios (16 retrospectivos) con un total de 13.704 pacientes con CaP de alto riesgo. Las tasas de SLR fueron mejores en los pacientes tratados con RT±HT frente a PR, sin alcanzar la significación estadística (OR=1,44, IC95% 0,81-2,56, $p=0,21$). Otros autores, como Boorjian et al¹⁸⁶, tampoco obtuvieron diferencias significativas al comparar la tasa libre de progresión sistémica a 10 años en pacientes con CaP de alto riesgo tratados con PR, RT+HT y RT (85% vs 88% vs 81% respectivamente)($p=0,24$).

Akakura et al¹⁸¹ describen tasas de SLR a 10 años favorables a PR frente a RT+HT, en un estudio “prospectivo” y aleatorizado realizado sobre 95

pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,25$). A diferencia de nuestro análisis y los previamente mencionados, este estudio asocia HT adyuvante en el 100% de los pacientes tratados con PR; y por lo tanto los resultados no son comparables con nuestro trabajo.

Además del tipo de tratamiento primario, se han descrito distintos factores predictores de SLR tras tratamiento primario ^{112,190,193,195}: el score de Gleason, el estadio clínico, el número de factores de riesgo y los niveles de PSA previos al tratamiento, entre otros. Tendulkar et al¹⁹⁷ concluyen que un score Gleason tras biopsia entre 8 y 10 es el principal predictor de SLR. Kishan et al¹⁹¹ destacan que el incremento de la dosis total de RT se relaciona con la tasa de SLR (HR 0,95, IC95% 0,91-0,98, $p=0,0043$); mientras que la duración de la HT no se relaciona con la misma ($p=0,48$).

Tras recidiva bioquímica post-PR, estudios recientes dan ventaja a aquellos pacientes tratados con terapia RTR+HT frente a RTR en monoterapia ^{113,114,198}. En una revisión sistemática reciente¹⁹⁹ en la que se incluyen ensayos clínicos randomizados (RTOG 9601 y CETUG-16)^{113,114} se determinan los principales factores de riesgo que van a determinar una ventaja en el uso de tratamiento combinado (RTR+HT): PSA prerradiación, score Gleason y el estado de los márgenes quirúrgicos. Gandaglia et al²⁰⁰ establecen que los pacientes que se beneficiarán más de la asociación de HT a RTR son aquellos con un mayor riesgo de metástasis futuras (pT3b/4 con ISUP \geq 4 o pT3b/4 con PSA \geq 0,4ng/ml).

En nuestro análisis no existieron diferencias significativas entre RTR y RTR+HT, probablemente por el bajo tamaño muestral de esta cohorte.

Cabe destacar, el análisis multicéntrico y randomizado TOAD (Timing of Androgen Deprivation)¹¹⁵, cuyo objetivo es comparar el uso de HT inmediata frente a su aplicación diferida tras RB (postRT y tras PR+RTR) o enfermedad no curable al diagnóstico. Su uso inmediato mejoró significativamente la supervivencia global. En nuestro estudio, el uso de HT fue concomitante con RT primaria o RTR, salvo en aquellos pacientes rescatados sin intención curativa tras RB postRT, por lo que no podemos comparar su uso inmediato frente al diferido.

La tasa de SLR obtenida en nuestro estudio tras RTR postPR a 5 años fue similar a las descritas por Choo et al²⁰¹ (89,7% vs 91,5%, respectivamente), en un estudio prospectivo sobre 75 pacientes rescatados con RTR+HT. Sin embargo, obtuvimos resultados claramente superiores a los descritos por otros autores como De Meerleer et al²⁰² tras RTR±HT o Neuhof et al²⁰³ tras RTR (67% y 35,1% SLR a 5 años, respectivamente).

Se han descrito como variables relacionadas con la SLR tras RTR postPR^{201,202,204}: los niveles de PSA previos a RTR (<0,5 ng/ml), el score de Gleason, el estadio T patológico y la RB <2 años tras PR, entre otros.

5.5-Supervivencia global (SG):

En nuestro estudio, a pesar de obtener una mayor SG en los pacientes tratados con PR, después de ajustar por las posibles variables confundentes, el tipo de tratamiento primario no se relacionó con la misma.

En el ya mencionado meta-análisis realizado por Mack Roach et al¹⁶⁴, se identificaron 14 estudios publicados entre los años 2004 y 2015, siendo el 93% observacionales, en los que se comparan la SG y SCE en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto tratados mediante PR o RT±HT. Ellos concluían una superioridad de la SG a los 10 años de seguimiento de la PR sobre RT±HT del 5%; sin embargo, atribuyen parte de esta diferencia a las distintas características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Mención especial merece también el meta-análisis realizado por Wallis et al¹⁵⁶ en el año 2015, en el que se seleccionaron 19 estudios con 118.830 pacientes con cáncer de próstata, objetivándose un mayor riesgo de mortalidad global (HR 1,63, IC 95% 1,54–1,73, p<0,00001) en pacientes tratados con RT en comparación con PR, incluso en el análisis por subgrupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) y régimen de RT (SRT, IMRT, BT) entre otros.

Así mismo Petrelli et al¹⁹⁶ en su meta-análisis sobre 13.704 pacientes con CPAR, obtienen una ventaja de la PR sobre la RT±HT (OR 0,51, IC95% 0,38-0,68, p<0,00001), apoyando el tratamiento con PR fundamentalmente en aquellos pacientes con baja comorbilidad y con una elevada esperanza de vida.

De forma semejante, Hoffman et al¹⁵⁴, Boorjian et al¹⁸⁶ y Yamamoto et al¹⁹⁰ (CaP en estadio cT3) observan mayor SG en el grupo de PR. Esta superioridad se da fundamentalmente en menores de 65 años, con escasas comorbilidades y un alto riesgo tumoral. Tewari et al¹⁷² observaron un riesgo de MG un 68% y 54% menores en pacientes con CaP de alto riesgo tratados con PR frente al tratamiento observacional y la RT, respectivamente.

En nuestro análisis, como hemos mencionado previamente, el tipo de tratamiento primario no se relacionó con la SG, a pesar de obtener una mayor SG en los pacientes tratados con PR. Podemos explicar estos hallazgos principalmente por la mayor edad de los tratados con RT.

Sin embargo, Akakura et al¹⁸¹ en su análisis “prospectivo” sobre 95 pacientes con CaP localmente avanzado, no obtienen diferencias significativas en SG entre los tratados con PR con linfadenectomía pélvica bilateral y HT, frente a los tratados con RT+HT(p=0,30). Kishan et al¹⁹¹ también obtienen tasas similares de SG al comparar PR, RT±HT y RT+BT±HT en pacientes con cáncer de próstata Gleason 9-10.

Sun et al¹⁹² demostraron una tasa de SG en pacientes con una esperanza de vida <10 años del 42-49%, sin obtener diferencias significativas entre los tratados con RT y PR (HR 0,81, IC95% 0,45-1,48). Sin embargo, en aquellos con una esperanza de vida ≥10 años existió una mejoría de la SG de la PR frente a observación y RT. Merglen et al¹⁸³ no demostraron diferencias en tasas de SG a 5 años entre PR y RT (aunque sí las hay entre ellos y el

tratamiento observacional); sin embargo a los 10 años sí existió una superioridad en tasas de SG de la PR sobre RT y tratamiento observacional.

En nuestro estudio se identificaron como variables predictoras independientes de mortalidad global la edad, la aparición de un segundo tumor y el estadio cT3a. La aparición de un segundo tumor multiplicó por 2,7 la probabilidad de mortalidad global.

Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos por Nepple et al¹⁸², en su análisis multivariable de MG, se asocian a la misma de forma estadísticamente significativa los siguientes factores: los niveles de PSA, la raza, el score de Gleason 7 y 8-10 (comparados con Gleason 5-6), el estadio clínico cT3 y el tratamiento con RT y braquiterapia comparados con PR. Además este mismo autor describe un incremento de la MG en los pacientes tratados con RT (HR 1,71, IC95% 1,40-2,08) y braquiterapia (HR 1,78, IC95% 1,37-2,31). Justifica dichos hallazgos por la posible toxicidad del tratamiento (aumento de segundos tumores por RT o toxicidad secundaria a HT, la cual es usada más comunmente con RT que con PR).

Tendulkar et al¹⁹⁷ concluyen, tras analizar 660 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tratados con RT+HT, que la edad mayor de 70 años y el score de Charlson>1 son factores predictivos de mortalidad global (HR 1,55, p=0,002 y HR 2,20, p<0,0001, respectivamente), mientras que el score de Gleason, el estadio T, PSA, dosis de RT, duración de HT, historia de

tabaquismo e índice de masa corporal no se relacionan de forma estadísticamente significativa con la misma.

Abdollah et al¹⁷⁹ observan una mayor probabilidad de mortalidad global en el grupo de pacientes entre 75-80 años de edad, en el cual, paradójicamente, se obtiene el mayor beneficio de la PR. Este fenómeno posiblemente se explique por ser este grupo el que mayor porcentaje de cáncer de próstata de alto riesgo tiene en dicha serie.

Tsao et al¹⁸⁴ por su parte, determinan los factores asociados con una mejor SG en pacientes con un score de Gleason 8-10. El diagnóstico precoz y la ausencia de HT adyuvante constituyen una mejora de la SG. Este último se justifica porque aquellos pacientes que recibieron HT adyuvante (RT+HT) son los que presentaron más factores adversos.

Tabla XXXIII- Supervivencia global y mortalidad global (SG/MG) según el tratamiento primario.

Series	Seguimiento	Evaluación	Resultados	P
Wallis et al ¹⁵⁶	-	MG RT±HT vs PR	HR 1,63 (1,54-1,73)	p<0,00001
Petrelli et al ¹⁹⁶	-	MG PR vs RT±HT	OR 0,51 (0,38-0,68)	p<0,00001
Hoffman et al ¹⁵⁴	15 años	MG PR vs RT*	HR 0,60 (0,53-0,70)	p<0,0001

Boorjian et al¹⁸⁶	PR: 10,2 (6,6-14) años RT: 7,3 (4,5-9,6) años RT+HT: 6 (4,2-8,7) años	MG RT vs PR MG RT+HT* vs PR	HR 2,04 (1,62-2,56) HR 1,60 (1,25-2,05)	p<0,0001 p=0,0002
Yamamoto et al¹⁹⁰	PR: 93 (3-214) meses. RT*: 85 (2,1-162) meses.	SG PR vs RT*	89,7% vs 61,5%	p<0,001
Tewari et al¹⁷²	PR: 68 (3,7-174) meses. RT*: 52 (1-227) meses Observación: 54 (8,4-206 meses)	MG PR vs observación MG PR vs RT*	Riesgo 68% menor para PR. Riesgo 54% menor para PR (RR=0,46)	p<0,05 p<0,05
Akakura et al¹⁸¹	102 (6-178) meses	SG PR* vs RT*	67,9% vs 60,9%	p=0,30
Kishan et al¹⁹¹	4,6(2,87-7,36) años: -PR:4,9 (4,26-8,90) años. -RT*:4,2(2,78-6,25) años. -RT+BT*: 6,5 (3,1-9,1) años	SG RT* vs PR SG RT+HT* vs RT* SG RT+HT* vs PR	HR 1,07 (0,58-1,98) HR 0,99 (0,58-1,69) HR 1,06 (0,53-2,12)	p=0,82 p=0,98 p=0,86

Merglen et al¹⁸³	6,8 (0-15,8) años.	SG PR vs RT±HT* observacional a 5 años	86 % vs 87 % (85% RT y 92 RT+HT*) vs 61%.	-p>0,05 PR vs RT±HT*. -p<0,05 PR y RT±HT* vs observacional.
		SG PR vs RT±HT* observacional a 10 años	69% vs 58 % (54% RT y 80% RT+HT*) vs 35%.	-p<0,001
Nepple et al¹⁸²	7,2 años	MG RT vs PR MG BT vs PR	1,71 (1,40–2,08) 1,78 (1,37–2,31)	p<0,001 p<0,001
Abdollah et al¹⁷⁹	52 meses	MG (10 años) riesgo bajo-intermedio PR vs RT* MG (10 años) riesgo alto PR vs RT*	19,9% vs 30,3% 21% vs 32,9%	p<0,001 p<0,001
Nuestra serie	-PR 152 meses -RT+HT 97 meses	SG PR vs RT+HT	A 5 años: 92,4% vs 89,2% A 10 años: 77,5% vs 68,8% A 15 años: 61,8% para PR.	p=0,04

*Ver porcentaje de HT adyuvante en tabla XXXII- Tratamiento adyuvante (HT) asociado al tratamiento primario.

5.6-Supervivencia cáncer específica (SCE):

En nuestro estudio no existieron diferencias en la SCE entre ambos grupos de estudio. Además el tratamiento aplicado no afectó a la SCE. No se identificó ninguna variable predictora independiente de mortalidad cáncer específica. Pero la existencia de RB después de tratamiento de rescate presentó una tendencia muy importante a la significación ($p=0,058$). Por otra parte, la aparición de un segundo tumor durante el seguimiento redujo la MCE con una tendencia a la significación estadística (HR 0,16, IC95% 0,02-1,18, $p=0,07$). Este efecto se puede explicar por dos razones: 1º) Los pacientes que fallecieron por un 2º tumor y que presentaban RB, el exitus fue computado como “muerto por otro tumor” y, 2º) Es posible que el tratamiento con quimioterapia administrado en muchos de estos pacientes pudiera tener alguna influencia en la evolución del cáncer de próstata.

En el meta-análisis publicado por Mack Roach et al¹⁶⁴, no obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,24$) en SCE a 10 años al comparar PR y RT±HT.

Los meta-análisis de Wallis et al¹⁵⁶ y Petrelli et al¹⁹⁶ obtuvieron un mayor riesgo de MCE en pacientes irradiados (HR 2,08 IC95% 1,76–2,47, $p<0,00001$ y OR 0,56 IC95% 0,37-0,85 $p=0,007$, respectivamente).

En la misma línea, Abdollah et al¹⁷⁹ concluyen que los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo tratados con PR presentan un beneficio en términos de MCE a 10 años, al compararse con RT como tratamiento primario

(88% recibieron HT adyuvante). Las tasas de MCE obtenidas al cabo de 10 años fueron de 6,8% y 11,5%, respectivamente para dicho grupo de riesgo. Si comparamos estos hallazgos con los de nuestro estudio, la MCE obtenida en nuestro análisis fue del 8,1% y 4,3%, respectivamente. Además Abdollah llevó a cabo una estratificación por edad (65-69, 70-74 y 75-80 años) y por índice de comorbilidad de Charlson (CCI: 0,1 y ≥ 2) obteniéndose en el análisis multivariante un beneficio a favor de la PR en todas las categorías ($p < 0,001$), siendo menor en aquellos pacientes con riesgo bajo-intermedio y/o con comorbilidades múltiples. Destaca que el mayor beneficio de PR para pacientes de alto riesgo se obtiene en el grupo de mayor edad, a pesar de que el menor NNT pertenece al grupo más joven. Esta paradoja se explica porque el mayor porcentaje de cáncer de próstata de alto riesgo se corresponde con el grupo de más edad (42,5% de los casos).

Hoffman et al¹⁵⁴, atribuyen una ventaja en la tasa de MCE (HR 0,35, IC 95% 0,26-0,49, $p < 0,0001$) al grupo tratado con PR, sin embargo, como ocurría con el beneficio obtenido para SG insiste en que la aplicabilidad de los tratamientos puede ser menor hoy en día por la fecha de inclusión de los pacientes.

De forma semejante, en otros estudios observacionales, se describe una clara ventaja de la PR sobre tratamiento observacional y RT en términos de MCE^{172,187}. Así por ejemplo, Tewari et al¹⁷², obtienen un riesgo de MCE un 68% y 49% menor para PR sobre tratamiento observacional y RT ($p < 0,001$ y $p = 0,053$, respectivamente).

La MCE a 10 años fue más elevada en pacientes tratados mediante RT (HR 2,3, IC95% 1,2-4,3) y tratamiento observacional (HR 2, IC95% 1,1-3,8) en comparación con PR ($p < 0,05$), en el estudio publicado por Merglen et al¹⁸³ donde comparan dichos tratamientos sobre 844 pacientes con cáncer de próstata localizado. Sin embargo, no hay una diferencia significativa al comparar PR vs RT+HT (HR 1,9 IC95% 0,7-5,1). El incremento de mortalidad fue sobre todo en pacientes mayores de 70 años y con un score de Gleason ≥ 7 . Aquellos pacientes tratados con HT en monoterapia ($n=72$), también sufrieron un aumento de la MCE al cabo de 5 años (HR 3,5, IC95% 1,4-8,7). Liu et al¹⁸⁵ también obtienen una ventaja en términos de MCE de la PR sobre tratamiento observacional (HR 0,17, IC95% 0,10-0,28), al igual que define una ventaja del tratamiento con PR+RT sobre el observacional, sin embargo no obtiene diferencias estadísticamente significativas al comparar la SCE a 5 y 10 años en pacientes tratados con PR y PR+RT.

Sun et al¹⁹² en su estudio retrospectivo sobre 67.087 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados mediante PR, RT y tratamiento observacional, en los que se descartan T3 y T4, obtienen los siguientes resultados en cuanto a MCE:

- Pacientes con expectativa de vida < 10 años: PR menor riesgo de MCE en comparación con RT (HR 0,10, IC95% 0,03-0,75, $p \geq 0,03$) y con tratamiento observacional (HR 0,03, IC95% 0,02-0,42, $p=0,009$).
- Pacientes con expectativa de vida ≥ 10 años: PR menor riesgo de MCE comparado con RT (HR 0,40, IC95% 0,24-0,68, $p=0,007$) y con

observacional (HR 0,36, IC95% 0,19-0,69, $p=0,002$) independientemente del estadio tumoral, salvo T2a/b.

Sin embargo, y de forma semejante a nuestro análisis, Westover et al¹⁸⁹ no obtienen diferencias en cuanto a MCE entre PR y RT+HT (HR 1,8, IC95% 0,6-5,6, $p=0,3$). Obtienen los siguientes factores asociados a un incremento de la MCE: un nivel de PSA < 4 ng/ml en comparación con ≥ 4 ng/ml (HR 6,1, IC95% 2,3-16, $p < 0,001$) y un estadio clínico cT2b y cT2c en comparación con cT1 y cT2a: (HR 2,9; IC95% 1,1-7,2; $p=0,03$). Tampoco obtienen diferencias significativas Nepple et al¹⁸².

Kibel et al¹⁸⁰ describen unas tasas de MCE a 10 años del 1,8% para PR, 2,9% para RT y 2,3% para BT. Además en el análisis multivariante, al igual que ocurre en nuestro análisis, el tipo de tratamiento primario no se comporta como factor predictor independiente de MCE ($p=0,13$). Tampoco obtienen diferencias al comparar los distintos grupos de riesgo.

En el estudio “prospectivo” realizado por Akakura et al¹⁸¹, tampoco se demuestra una clara ventaja de ningún tratamiento primario, con unas tasas de SCE del 85,7% para PR y del 77,1% para RT ($p=0,06$, tendencia a la significación), al igual que ocurría con la SG. Boorjian et al¹⁸⁶ no obtienen diferencias en términos de SCE a 10 años entre PR (92%) y RT+HT (92%) (HR 1,14 IC95% 0,68-1,91; $p=0,61$). Sin embargo los tratados con RT en monoterapia presentan un mayor riesgo de MCE (HR: 2,14, IC95% 1,35-3,39, $p=0,001$) al compararse con PR.

Kishan et al¹⁹¹ demuestran una equivalencia en SCE al comparar la PR, RT±HT y RT+BT±HT en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, aunque insisten en la falta de poder del estudio para detectar el efecto de la duración de la HT en dichos resultados. Merino et al¹⁸⁸ tienen en cuenta el análisis por subgrupos de riesgo de cáncer de próstata localizado, sin encontrar diferencias en la SCE en bajo y alto riesgo; sin embargo obtienen una ventaja de PR sobre RT al analizar la SCE en el grupo de riesgo intermedio (99,6% vs 94,1%, p=0,003).

Yamamoto et al¹⁹⁰ tampoco obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (PR y RT) para SCE (93,7% vs 85,1%, p=0,10), supervivencia libre de progresión local (90,2% vs 82,7%, p=0,25) ni supervivencia libre de metástasis a distancia (73,9% vs 88,2%, p=0,10). Además concluyen tras la realización del análisis multivariante que el estadio clínico cT3b (p=0,001) y el score de Gleason en la biopsia de 7-10 (p=0,043) son factores predictores de MCE.

Cabe destacar que en el análisis multivariante del estudio de Nepple et al¹⁸² se obtienen los siguientes factores asociados de forma estadísticamente significativa con la MCE: el nivel de PSA (HR 1,03, IC95% 1,01-1,05, p=0,002), y al igual que en el estudio previamente mencionado, el estadio clínico cT3 comparado con cT1 (HR 2,66, IC95% 1,30-5,46, p=0,008) y el score Gleason (comparado con Gleason 5-6) - Gleason 7 (HR 2,55 IC95% 1,6-4,08, p<0,001) y Gleason 8-10 (HR 10,11, IC95% 6,23-16,42, p<0,001). Eggener et al¹⁵¹, además del score de Gleason, describen como principales factores

determinantes de MCE tras PR el grado de diferenciación tumoral y la invasión de las vesículas seminales.

Tabla XXXIV – Supervivencia cáncer específica y mortalidad cáncer específica (SCE/MCE) según el tratamiento primario.

Serie	Seguimiento	Evaluación	Resultados	P
Wallis et al¹⁵⁶	-	MCE RT±HT vs PR	HR 2,08 (1,76-2,47)	p<0,00001
Petrelli et al¹⁹⁶	-	MCE PR vs RT±HT	OR 0,56 (0,37-0,85)	p<0,007
Hoffman et al¹⁵⁴	15 años	MCE PR vs RT*	HR 0,35 (0,26-0,49)	p<0,0001
Boorjian et al¹⁸⁶	PR: 10,2 (6,6-14) años	MCE RT vs PR	HR 2,14 (1,35-3,39)	p=0,001
	RT: 7,3 (4,5-9,6) años RT+HT: 6 (4,2-8,7) años	MCE RT+HT vs PR	HR 1,14 (0,68-1,91)	p=0,61
Yamamoto et al¹⁹⁰	PR: 93 (3-214) meses. RT*: 85 (2,1-162) meses.	SCE PR vs RT*	93,7% vs 85,1%	p=0,10
Tewari et al¹⁷²	PR: 68 (3,7-174) meses.	MCE PR vs observación	Riesgo 68% menor para PR.	p<0,001

	RT*: 52 (1-227) meses Observación: 54 (8,4-206 meses)	MCE PR vs RT*	Riesgo 49% menor para PR (RR=0,51)	p=0,053
Akakura et al¹⁸¹	102 (6-178) meses	SCE PR* vs RT*	85,7% vs 77,1%	p=0,06
Kishan et al¹⁹¹	4,6 (2,87-7,36) años: -PR: 4,9 (4,26-8,90) años. -RT*: 4,2 (2,78-6,25) años. -RT+BT*: 6,5 (3,16-9,19) años.	SCE RT* vs PR SCE RT+HT* vs RT* SCE RT+HT* vs PR	HR 0,75 (0,35-1,65) HR 0,64 (0,24-1,71) HR 0,48 (0,16-1,4)	p=0,47 p=0,37 p=0,18
Merglen et al¹⁸³	6,8 (0-15,8) años.	SCE a 5 años SCE a 10 años	HR PR vs RT 1,3 (0,5-3,4) HR PR vs RT+HT* 1,5 (0,4-6,1) HR PR vs observacional 1,8 (0,8-4,1)	p>0,05 p>0,05 p>0,05 p<0,05

			HR PR vs RT+HT* 1,9 (0,7- 5,1)	p>0,05
			HR PR vs observacional 2,0 (1,1-3,8)	p<0,05
Nepple et al ¹⁸²	7,2 años	MCE RT vs PR	1,55 (0,92-2,60)	p=0,10
		MCE BT vs PR	1,66 (0,79–3,46)	p=0,18
Abdollah et al ¹⁷⁹	52 meses	MCE (10 años) riesgo bajo- intermedio PR vs RT*	1,4% vs 3,9%	p<0,001
		MCE (10 años) riesgo alto PR vs RT*	6,8% vs 11,5%	p<0,001
Lee et al ¹⁸⁷	76 meses	SCE PR vs RT+HT*	96,5% vs 88,3%	p=0,002
Westover et al ¹⁸⁹	4,6 años	MCE PR vs RT+HT*	HR 1,8 (0,6-5,6)	p=0,3
Kibel et al ¹⁸⁰	67 meses	MCE PR vs RT* vs BT	1,8% vs 2,9% vs 2,3%	p=0,13
Merino et al ¹⁸⁸	PR 92 meses RT* 76 meses	SCE PR vs RT*	Bajo riesgo: 99,3% vs 97,4%	p=0,089

			Riesgo intermedio:99,6% vs 94,1% Alto riesgo: 93% vs 85,4	p=0,003 p=0,07
Nuestra serie	-PR 152 meses -RT+HT 97 meses	SCE PR vs RT+HT	A 5 años: 95,7% vs 97% A 10 años: 91,9% vs 95,7% A 15 años: 86,8% para PR.	p=0,44

**Ver porcentaje de HT adyuvante en tabla XXXII- Tratamiento adyuvante (HT) asociado al tratamiento primario.*

5.7-Segundos tumores:

En nuestro estudio, el tratamiento con RT+HT se comportó como una variable predictora independiente de desarrollo de segundos tumores durante el seguimiento. Así los pacientes tratados con RT+HT duplicaban el riesgo (HR = 2,41) de desarrollar un segundo tumor con respecto a los pacientes tratados con PR.

Es conocido el efecto sobre la carcinogénesis de la radiación directa. También existe evidencia de que la irradiación de la próstata podría contribuir en la carcinogénesis fuera del área irradiada a través de la dispersión de la irradiación y las alteraciones genéticas inducidas debido al incremento de especies reactivas de oxígeno y cambios en la expresión genética (“Bystander effect”)²⁰⁵.

Son múltiples los estudios que relacionan la aparición de STP tras RT radical en pacientes con cáncer de próstata. Brenner et al²⁰⁶ analizaron 122.123 pacientes (SEER) con CaP, 51.584 tratados con RT y 70.539 con PR. Observaron un aumento del 6% (p=0,02) del riesgo de un 2º tumor en pacientes tratados con RT, siendo destacable que dicho riesgo aumentaba “dependiendo del tiempo de supervivencia”. De esta forma, desarrollaron un 2º tumor el 15% si la supervivencia era mayor de 5 años y hasta el 34% si era mayor de 10 años. Los segundos tumores más frecuentes fueron vesicales, rectales, pulmonares y sarcomas. Huang et al²⁰⁷ también insisten en esta relación temporal, sin obtener diferencias significativas entre RT y PR (HR 1,14, IC95% 0,94–1,39 p=0,19) hasta pasados más de 5 años (HR 1,86, IC95%

1,36–2,55, $p < 0,001$) o más de 10 años (HR 4,94, IC95% 2,18–11,2 $p < 0,001$) tras RT. Sin embargo, únicamente la RT bidimensional se relacionó de forma significativa con un alto riesgo (HR 1,76, IC95% 1,32–2,35 $p < 0,001$) en comparación con 3DCRT/IMRT y BT. Los tumores vesicales fueron los más frecuentes en su serie, seguidos de los linfoproliferativos y sarcomas.

La incidencia de STP tras RT aumenta con el tiempo de seguimiento y con la dosis de RT. En nuestra serie, a pesar de ser mayor el porcentaje de STP en el grupo de PR, fue el tratamiento primario con RT+HT el que se comportó como una variable predictora independiente de desarrollo de STP. Estos resultados se justifican debido a que en nuestra serie el tiempo de seguimiento en el grupo de RT+HT es más corto que la PR.

Boorjian et al²⁰⁸ (análisis CaPSURE) establecieron una incidencia del 1,5% de cáncer vesical en pacientes con CaP. Los tratados con PR tenían la mitad de riesgo de desarrollar un tumor vesical que los tratados con RT (HR 0,51, IC95% 0,29-0,89), mientras que los fumadores tratados con RT multiplicaron casi por 4 la posibilidad de desarrollar dicho tumor (HR 3,65, IC95% 1,45-9,16).

Shah et al²⁰⁹ observaron que los tumores uroteliales desarrollados en este tipo de pacientes suelen ser de alto grado, con una mayor probabilidad de progresión que precise cistectomía. Observaron una media de 5,75 años entre el tratamiento con RT estándar y la aparición de dicho tumor. Abern et al²¹⁰ concluyeron que el cáncer de vejiga tras RT es 1,7 veces más frecuente que en pacientes con PR (IC95% 1,57-1,86, $p < 0,001$), siendo más frecuentemente no

uroteliales (6,4% vs 3,8%, $p= 0,004$), localizándose más frecuentemente en el trigono (6,9% vs. 5,4%, $p= 0,012$) y con mayor probabilidad de CIS (9,2% vs 7%, $p<0,001$) que los desarrollados en pacientes tras PR. Singh et al²¹¹ concluyen en su estudio comparativo de pacientes con CaP ($n=555.337$) entre PR y RT, tras la realización del análisis multivariante, que la edad y el antecedente de RT son los principales factores predictivos de desarrollo de cáncer vesical ($p<0,0001$).

Wallis et al²¹², llevaron a cabo un meta-análisis con revisión de la literatura publicada hasta abril de 2015. Seleccionaron 21 estudios, 13 de los cuales utilizaron a un grupo control tratado con cirugía (PR). Se obtuvo un aumento del riesgo de cáncer de vejiga (HR 1,67, IC95% 1,55-1,80), colorrectal (HR 1,79, IC95% 1,34-2,38) y rectal (HR 1,79, IC95% 1,34-2,38) en los pacientes radiados. Sin embargo, no se observó un aumento significativo de tumores hematológicos (HR 1,64, IC95% 0,9-2,99) ni pulmonares (HR 1,5, IC95% 0,70-3,01). Entre los pacientes que se sometieron a radioterapia, a partir de estudios individuales, las tasas absolutas más altas observadas para tumores vesicales, colorrectales y rectales fueron 3,8%, 4,2% y 1,2%, respectivamente, mientras que las tasas más bajas fueron 0,1%, 0,3%, y 0,3%. Sin embargo, la diferencia de riesgo absoluto de desarrollo de segundos tumores al comparar pacientes tratados con RT y no irradiados fue baja, con un rango entre -0,9 y 1,9 cánceres por 100 pacientes. Por otra parte, las probabilidades de desarrollo de un STP variaban según el tipo de RT; así, obtuvieron una relación consistente con RT externa, mientras que con BT no. Es destacable de nuevo la relación temporal entre el desarrollo de segundos tumores primarios y el tiempo de

seguimiento, de tal forma que la HR para tumores vesicales y rectales se incrementó con el aumento del tiempo de seguimiento (HR a 5 años vs 10 años: 1,3 vs 1,89 para cáncer de vejiga y 1,68 vs 2,2 para cáncer rectal).

Baxter et al²¹³ al comparar 30.552 pacientes tratados con RT frente a 55.263 tratados con PR, observaron un aumento del riesgo de cáncer rectal significativo en el primer grupo (HR 1,7, IC95% 1,4-2,2). Margel et al²¹⁴ obtuvieron resultados similares, con un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer rectal tras RT (SIR (razón de incidencia estandarizada) 1,81, IC95% CI 1,2-2,5), diagnosticándose a una edad más avanzada y traduciéndose en una inferior SCE. En la misma línea se encuentran los resultados obtenidos por Nieder et al²¹⁵ tras analizar 243.082 pacientes con CaP localizado tratados entre 1988 y 2003 mediante PR o RT. El RR de desarrollar cáncer de vejiga después de radioterapia de haz externo, BT y radioterapia de haz externo-BT en comparación con la PR fue de 1,88, 1,52 y 1,85, respectivamente. De la misma forma, el RR de desarrollar cáncer rectal en comparación con la PR fue de 1,26, 1,08 y 1,21, respectivamente.

Bhojani et al²¹⁶ compararon el desarrollo de segundos tumores tras 60 meses de la RT o la PR, obteniendo unas tasas de cáncer de vejiga (HR 1,4; $p = 0,02$), cáncer de pulmón (HR 2,0; $p = 0,004$) y de cáncer rectal (HR 2,1; $p < 0,001$) significativamente mayores en el primer grupo. Sin embargo, al realizar el análisis a los 120 meses del tratamiento primario solamente las tasas de cáncer rectal (HR 2,2; $p = 0,003$) fueron significativamente mayores en el grupo de RT.

Cabe destacar el estudio publicado por Van Hemelrijck et al²¹⁷, sobre 20.559 pacientes con CaP entre 1980 y 2010. Del total, 1.718 pacientes desarrollaron un segundo tumor primario, siendo los más frecuentes el cáncer de pulmón (15%) y de colon (13%). La razón de incidencia estandarizada (SIR) para desarrollo de STP de forma global fue de 1,11 (IC95% 1,06-1,17), mientras que de forma específica varió dependiendo de las localizaciones entre 1,19 (IC95% 1,05-1,34) para el cáncer de pulmón y 2,89 (IC95% 2,62-4,77) para el cáncer de tiroides. Al estratificarlo por tipo de tratamiento primario, las SIR más elevadas fueron para el cáncer de tiroides en los pacientes tratados con PR (3,57 (IC95% 1,30-7,76)); cáncer de hígado en los tratados con RT (3,21 (IC95% 1,54-5,90)); y cáncer de vejiga y riñón en caso de tratamiento hormonal (3,15 (IC95% 1,93-4,87)).

Zelevsky et al²¹⁸, sin embargo, no obtienen diferencias significativas en el desarrollo de segundos tumores primarios entre RT, BT y PR ($p=0,29$) al ajustar por edad e historia de tabaquismo. En el análisis multivariante, la edad avanzada ($p = 0,01$) y la historia de tabaquismo ($p < 0,001$) fueron predictores significativos para el desarrollo de un STP (vesical o rectal). Además, la incidencia de cáncer de vejiga y de recto fue baja en todos los grupos (3%, 2% y 4% para PR, BT y RT respectivamente). Entre los pacientes que desarrollaron un STP, la probabilidad de mortalidad relacionada con el mismo a los 10 años de seguimiento no fue significativamente diferente entre las cohortes de tratamiento ($p=0,052$).

Hagemann et al²¹⁹ compararon 19.538 pacientes tratados con RT, RT de rescate y PR, concluyendo que la RT no influyó en el desarrollo de STP, justificando su mayor tasa en los tratados con RT primaria (incidencia acumulada del 15,9%) por la existencia de factores de confusión como el tabaquismo, la edad avanzada y las comorbilidades asociadas, ya que dicho aumento no se observó en el grupo de RT de rescate. Conclusiones similares obtuvieron Hamilton et al²²⁰ al comparar BT con PR.

Froehner et al²²¹ analizaron el riesgo de desarrollo de STP en pacientes con CaP localizado que habían sido tratados mediante PR, concluyendo que el riesgo de muerte por un segundo tumor tras 10 años de seguimiento fue del 4,1%. Entre los STP, el cáncer colorrectal (0,74%), el cáncer de pulmón (0,69%) y el linfoma, mieloma o leucemia (0,66%) fueron las causas más comunes de muerte después de 10 años de seguimiento.

Cabe destacar el reciente estudio de Moschini et al²²², en el que analiza a 84.397 pacientes con cáncer de próstata tratados con PR o RT, y describen una mayor probabilidad de desarrollar un segundo tumor vesical en los pacientes radiados (HR 1,35, $p < 0,001$). Sin embargo no obtuvieron diferencias en el desarrollo de tumores rectales durante su seguimiento ($p = 0,4$).

En la Tabla XXXV se resumen los datos de las principales series analizadas, tamaño muestral, seguimiento e incidencia tumoral por tipo de tratamiento primario.

Tabla XXXV: Tamaño muestral, seguimiento e incidencia de 2º tumores según tipo de tratamiento primario:

Estudio	N	Seguimiento	Incidencia de tumores secundarios, por tratamiento (%)				
			Vejiga	Colo-rectal	Rectal	Pulmón	Hematológico
Brenner et al ²⁰⁶	122.123	Mediana: 4 años	RT: 0,9 PR: 0,9	RT: 1,4 PR: 1,6	RT: 0,4 PR: 0,4	RT: 1,6 PR: 1,5	RT: 0,2 PR: 0,2 (leucemia)
Huang et al ²⁰⁷	17.264	Media: 7,4 años	NR	NR	NR	NR	NR
Boorjian et al ²⁰⁸	9.681	Mediana: 39 meses	RT: 1,3 PR: 0,9	NR	RT: 0,4 PR: 0,3	NR	NR
Abern et al ²¹⁰	275.200	Mediana: 65 meses	Mediana RT: 1,4 (EBRT: 1,6) BT: 0,9 BT+RT: 1,3 PR: 0,7	NR	NR	NR	NR
Singh et al ²¹¹	555.337	Mediana: 48,4-93,6 meses	RT: 1,5 PR: 1,2	NR	NR	NR	NR
Baxter et al ²¹³	85.815	Media >9 años	NR	RT: 1,7 PR: 1,0	RT: 0,4 PR: 0,3	NR	NR
Nieder et al ²¹⁵	243.082	Mediana: 49 meses	RT: 1,1 (EBRT: 1,3) BT: 0,5 BT+RT: 0,8 PR: 0,7	NR	RT: 0,4 (EBRT: 0,4) BT: 0,2 BT+RT: 0,3 PR: 0,3	NR	NR
Bhojani et al ²¹⁶	17.845	NR	RT: 2,3 PR: 2,1	NR	RT: 1,1 PR: 0,7	RT: 3,5 PR: 2,9	NR
Van Hemelrijck et al ²¹⁷	20.559	NR	RT: 1,5 PR/HT: 1,2	RT: 1,5 PR/HT: 1,8	RT: 0,4 PR/HT: 0,5	RT: 1,1 PR/HT: 1,6	RT: 1,4 PR/HT: 1,0
Zelevsky et al ²¹⁸	2.658	Mediana: 90-113 meses	RT: 1,2 (EBRT: 1,3) BT: 1 PR: 1,2	RT: 1,5 (EBRT: 1,2) BT: 1,9 PR: 0,7	RT: 0,5 (EBRT: 0,6) BT: 0,5 PR: 0,7	RT: 1,2 (EBRT: 1,3) BT: 0,7 PR: 1,6	RT: 1,2 (EBRT: 1,2) BT: 1,2 PR: 1,1 (linfoma)
Moschini et al ²²²	84.397	69 meses	PR 5 años: 0,7 PR 10 años: 1,6 RT 5 años: 1,2 RT 10 años: 2,3	NR	PR 5 años: 0,3 PR 10 años: 0,7 RT 5 años: 0,3 RT 10 años: 0,6	NR	NR

A continuación mostramos el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes que han recibido tratamiento con RT comparado con los no radiados, de las principales series centradas en este tipo de tumor secundario, citadas previamente.

Tabla XXXVI: Riesgo de cáncer vesical tras RT en comparación con no RT de distintas series:

Estudio	OR (IC 95%)
Bhojani et al ²¹⁶	1,09 (0,81- 1,47)
Boorjian et al ²⁰⁸	1,42 (0,94-2,16)
Singh et al ²¹¹	2,31 (0,83-6,47)
Van Hemelrijck et al ²¹⁷	1,23 (0,76-1,99)
Zelevsky et al ²¹⁸	1,03 (0,51-2,07)
Moschini et al ²²²	HR:1,35 (1,18–1,55)

Este trabajo de investigación clínica presenta las siguientes limitaciones:

1. Se trata de un estudio retrospectivo y mono institucional, con los sesgos que ello representa.
2. El número de pacientes incluidos es limitado.
3. La estadificación clínica local ha sido realizada por muchos profesionales con distintos grados de destreza en esta patología.
4. No existió un Patólogo de referencia.
5. El periodo de inclusión del estudio ha sido muy largo (1996-2008), durante el cual:
 - a. Las recomendaciones sobre la realización de linfadenectomía han ido cambiando.
 - b. En el año 2005 la International Society of Urological Pathology (ISUP) publicó una modificación de la gradación de Gleason¹³, que modificó sustancialmente la práctica clínica diaria²²³.
 - c. En nuestros pacientes entre 1994 y 2003 se produjo una evolución en la gradación de Gleason hacia la disminución de los scores 8-10 con aumento del resto, debido probablemente a un efecto de aprendizaje de nuestros Patólogos²²⁴.
6. En patología oncológica, cuando se han utilizado varios tratamientos sucesivos es difícil la evaluación de los resultados para cada tratamiento.

6 – CONCLUSIONES.

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación clínica, permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados:

Conclusiones al objetivo principal:

1. En nuestra serie, la estimación de la supervivencia cáncer específica a los 10 años en los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo fue del 93,6%. No hemos encontrado diferencias entre ambos grupos de tratamiento (prostatectomía y radioterapia con deprivación androgénica).

Conclusiones a los objetivos secundarios:

1. La estimación de la supervivencia global de la serie a los 10 años fue del 73,5%. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con prostatectomía radical frente a los tratados mediante radioterapia con deprivación androgénica (77,5% frente a 68,8%). La edad, la aparición de un 2º tumor y el estadio cT3a se comportaron como variables predictoras independientes de mortalidad global, no así el tratamiento aplicado.
2. En el global de la serie, cerca de la mitad de los pacientes presentaron recidiva bioquímica (46,5%). Los pacientes tratados con prostatectomía presentaron una tasa significativamente mayor de recidiva bioquímica que los tratados mediante radioterapia con deprivación androgénica (66,9% frente a 25,5%, respectivamente).

3. La estimación de la supervivencia libre de recidiva fue mayor de forma significativa en el grupo de pacientes tratados mediante radioterapia con deprivación androgénica frente a los tratados con prostatectomía (66,2% frente al 34,4%, respectivamente).
4. El tratamiento secuencial con prostatectomía radical y radioterapia de rescate en caso de recidiva bioquímica aumentó de forma significativa la supervivencia libre de recidiva al final del estudio, frente al tratamiento mediante radioterapia con deprivación androgénica (87,1% frente al 71,1%, respectivamente).
5. La aparición de un 2º tumor durante el seguimiento se relacionó con el tratamiento primario administrado. El tratamiento mediante radioterapia con deprivación androgénica duplicó la probabilidad de desarrollar un segundo tumor con respecto al tratamiento con prostatectomía radical.
6. La escasa correlación entre el score de Gleason de la biopsia y el estadio clínico con el score de Gleason de la prostatectomía y el estadio patológico, pudieron ser la causa de la escasa relación de estas dos variables clínicas con la supervivencia libre de recidiva y cáncer específica.

7 – BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, Renehan AG, Forman D, Soerjomataram I. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1164-87.
- ² Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2012 Jun;61(6):1079-92.
- ³ Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765-81.
- ⁴ Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez Antolin A, Villavicencio H, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain 2010. *BJU*. 2012;110(11):701-6.
- ⁵ Plata Bello A, Concepción Masip T. Epidemiología del cáncer de próstata. *Arch. Esp. Urol*. 2014;67(5):373-82.
- ⁶ Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*. 1995;141(8):732-40.
- ⁷ Hayes RB, Liff JM, Pottern LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Schwartz AG, et al. Prostate cancer risk in U.S blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer*. 1995;60(3):361-64.
- ⁸ Haiman CA, et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer, *Nat Genet*. 2007;39:638-44.

-
- ⁹ Powell IJ, Bock C, Ruterbisch J, Sakr W. Evidence supports a faster growth rate and/or earlier transformation to clinically significant prostate cancer in black than in white American men, and influences racial progression and mortality disparity. *J Urol*.2010;183(5):1792-97.
- ¹⁰ Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a metaanalysis. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):847-53.
- ¹¹ Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006 May 1;11:1388-413.
- ¹² Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. *Campbell-Walsh Urology*. Tenth edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2012.
- ¹³ Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42.
- ¹⁴ Harnden P, Shelley MD, Coles B, et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 May;8(5):411-9.
- ¹⁵ Epstein IJ, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016 March;69(3):428-35.
- ¹⁶ Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol*. 2014;15:e234–42.
- ¹⁷ Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*. 2014 Sep;114(3):323-5.

-
- ¹⁸ Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan;1:CD004720.
- ¹⁹ Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006 May;24(14):2137-50.
- ²⁰ Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ.* 2014 Mar 28;348:g2296.
- ²¹ Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008 Sep;54(3):581-8.
- ²² N.Mottet, R.C.N. van den Bergh, E.Briers, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2018. www.uroweb.org. [Acceso: 30 mayo 2018].
- ²³ Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):124-37.
- ²⁴ Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA.* 1998 May;279(19):1542-7.

-
- ²⁵ Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2014 Apr;6(2):74-7.
- ²⁶ Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinicopathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*. 2010 Jan;70(1):10-6.
- ²⁷ Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol*. 2014 May; 26(3):259-64.
- ²⁸ You HW, Jung SB, Jeon SH, Chang SG, Kim JI, Lim JW. Does the presence of hypoechoic lesions on transrectal ultrasound suggest a poor prognosis for patients with localized prostate cancer? *Korean J Urol*. 2013 Jan; 54(1):11-14.
- ²⁹ Selnaes KM, Heerschap A, Jensen LR, et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol*. 2012 Nov;47(11):624-33.
- ³⁰ Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019-29.
- ³¹ Junker D, Quentin M, Nagele U, Edlinger M, Richenberg J, Schaefer G, Ladurner M, Jaschke W, Horninger W, Aigner F. Evaluation of the PI-RADS scoring system for mpMRI of the prostate: a whole-mount step-section analysis. *World J Urol*. 2015 Jul;33(7):1023-30.
- ³² Brierley J, Gospodarowicz, MK, Wittekind, Ch. TNM classification of malignant tumor. 8th ed, UICC International Union Against Cancer. England 2017.

- ³³ Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB' et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 May 6;67(3):245-53.
- ³⁴ Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7.
- ³⁵ Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017;44: 941-49.
- ³⁶ Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2018 Feb 11;8(1). pii: E16.
- ³⁷ Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/CT/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2016;70:829-36.
- ³⁸ Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian prospective multicenter study. *J. Nucl. Med.* 2018; 59: 82-8.
- ³⁹ Mayor de Castro J, Caño Velasco J, Aragón Chamizo J, Andrés Boville G, Herranz Amo F, Hernández Fernández C. Cáncer de próstata localmente avanzado. definición, diagnóstico y tratamiento. *Arch. Esp. Urol.* 2018; 71 (3): 231-38.

-
- ⁴⁰ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-74.
- ⁴¹ The Search Database Study Group: Freeland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol*. 2004;171:2215-20.
- ⁴² Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, DuChane J, et al. The University of California, San Francisco cancer of the prostate risk assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173:1938-42.
- ⁴³ Cooperberg MR, Freedland SJ, Pasta DJ, Elkin EP, Presti JC Jr, Amling CL, et al. Multiinstitutional validation of the UCSF cancer of the prostate risk assessment for prediction of recurrence after radical prostatectomy. *Cancer*. 2006;107:2384-91.
- ⁴⁴ Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Matveev MV, Mottet N, Schmid H-P, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology. 2010. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/spanish/01-GUIA CLINICA SOBRE EL CANCER DE PROSTATA.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/spanish/01-GUIA_CLINICA_SOBRE_EL_CANCER_DE_PROSTATA.pdf). [Acceso: 15 marzo 2016].
- ⁴⁵ N. Mottet, J. Bellmunt, E. Briers, R.C.N. van den Bergh, M. Bolla, N.J. van Casteren, P. Cornford, S. Culine, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouvière, T. Wiegel. Guidelines on

prostate cancer. European Association of Urology 2015. http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf [Acceso: 16 abril 2016].

⁴⁶ Tsai HK, Chen M-H, McLeod DG, Carroll PR, Richie JP, D'Amico AV. Cancer-specific mortality after radiation therapy with short-course hormonal therapy o radical prostatectomy in men with localized, intermediate-risk to high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2006;107:2597-03.

⁴⁷ James L.Mohler, Andrew J.Amstrong, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cáncer. Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:19-30.

⁴⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer, version 2.2018. National Comprehensive Cancer Network website. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Published March 8, 2018. [Acceso: 22 marzo 2018].

⁴⁹ Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid HP, et al. EAU Guidelines on prostate cancer 2005. *Eur Urol*. 2005 Oct;48(4):546-51.

⁵⁰ Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2009. www.uroweb.org. [Acceso: 20 enero 2016].

⁵¹ Mottet N, Bellmunt J, Briers E, , Bolla M, Cornford P, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2016. www.uroweb.org. [Acceso: 10 agosto 2016].

⁵² Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2007. www.uroweb.org. [Acceso: 7 septiembre 2016].

- ⁵³ Abdollah F, Sun M, Thuret R, Budäus L, Jeldres C, Graefen M, et al. Decreasing rate and extent of lymph node staging in patients undergoing radical prostatectomy may undermine the rate of diagnosis of lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol.* 2010; 58:882-92.
- ⁵⁴ Abdollah F, Abdo A, Sun M, Schmitges J, Tian Z, riganti A, et al. Pelvic lymph node dissection for prostate cancer: Adherence and accuracy of the recent guidelines. *Int J Urol.* 2013 Apr;20(4):405-10.
- ⁵⁵ Wang EH, Yu JB, Gross CP, Smaldone MC, Shah ND, Trinh QD, et al. Variation in Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients Undergoing Radical Prostatectomy by Hospital Characteristics and Surgical Approach: Results from the National Cancer Database. *J Urol.* 2015 Mar;193(3):820-5.
- ⁵⁶ Herranz Amo F, Hernández Fernández C, Cózar Olmo JM, Miñana López B, Gómez Veiga F, Rodríguez Antolín A, Pedrosa E y Grupo Español de Cáncer de Próstata (GESCAP). Adherencia a las recomendaciones sobre la linfadenectomía de las guías clínicas del 2009 en el Registro Nacional de Cáncer de Próstata – 2010. *Actas Urol Esp.* 2015;39:546-52.
- ⁵⁷ Mattei A, Fuechsel FG, Dhar NB, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et l. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008;53:118-25.
- ⁵⁸ Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical Basis for Pelvic Lymphadenectomy in Prostate Cancer: Results of an Autopsy Study and Implications for the Clinic. *J Urol.* 1996;156:1969-71.
- ⁵⁹ Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattomi V, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to

accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2007;69:147-51.

⁶⁰ Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified technique. *J Urol*. 1997;158:1981-4.

⁶¹ Heindenreich A, von Knobloch R, Varga Z. Extended pelvis lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy in prostate cancer: high incidence of lymph node metastases. *J Urol*. 2001;167:1681-4.

⁶² Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004;172:1840-4.

⁶³ Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;50:1006-13.

⁶⁴ Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER Jr, Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169:145-8.

⁶⁵ Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepi D. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol*. 2008;179:923-8.

⁶⁶ Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 2006;68:121-5.

⁶⁷ Murphy AM, Berkman DS, Desai M, Benson MC, McKiernan JM, Badani KK. The number of negative pelvic lymph nodes removed does not affect the risk of

biochemical failure after radical prostatectomy. *BJU International*. 2009; 105:176-9.

⁶⁸ Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54:344-52.

⁶⁹ Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?. *J Urol*. 2003;169:849-54.

⁷⁰ Shumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54:344-52.

⁷¹ Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*. 2001; 91:66-73.

⁷² Boorjian Sa, Thompson RH, Siddiqui S, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2007;178:864-70.

⁷³ Zwergel Y, Lehmann J, Wullich B, et al. Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy. *J Urol*. 2004;171:1128-31.

⁷⁴ Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G et al, Eastern Cooperative Oncology study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7:472-9.

⁷⁵ Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281:1591-97.

⁷⁶ Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005;294: 433-39.

⁷⁷ Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol*. 2002; 167: 528-34.

⁷⁸ Amling CL, Bergstralh E J, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?. *J Urol*. 2001; 165:1146-51.

⁷⁹ Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. *J Urol*. 2002; 168: 1419-22.

⁸⁰ Kuban DA, Thames HD, Shipley WU. Defining recurrence after radiation for prostate cancer. *J Urol*. 2005;173:1871-78.

⁸¹ Presti JC Jr, Shinohara K, Bacchetti P, Tigrani V, Bhargava V. Positive fraction of systematic biopsies predicts risk of relapse after radical prostatectomy. *Urology*. 1998;52: 1079-84.

⁸² Freedland SJ, Wieder JA, Jack GS, Dorey F, deKernion JB, Aronson W. J. Improved risk stratification for biochemical recurrence after radical prostatectomy using a novel risk group system based on prostate specific antigen density and biopsy Gleason score. *J Urol*. 2002;168: 110-15.

⁸³ Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP, Bauer JJ, Sun L, Flanders SC, et al. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for Prostate Disease Research and Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor databases. *J Urol.* 2001;166: 1322-27.

⁸⁴ Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. *J Urol.* 1999;161:163-68.

⁸⁵ Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology.* 2003;61: 365-69.

⁸⁶ Djavan B, Sesterhann I, Hruby S, et al. Benign prostatic glands in the surgical margin of radical retropubic prostatectomies: redefinig PSA nadir. *J. Urol.* 2000; A624.

⁸⁷ Shah R, Bassily N, Wei J, Mucci NR, Monie JE, Sanda MG, et al. Benign prostatic glands at surgical margins of radical prostatectomy specimens: frequency and associated risk factors. *Urology.* 2000;56:721-25.

⁸⁸ Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006;24: 3973-78.

⁸⁹ Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1035-41.

⁹⁰ Roach III M, Hanks G, Thames Jr H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or

without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:965-74.

⁹¹ Thames H, Kuba D, Levy L et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57(4):929-43.

⁹² Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone.: A multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005; 173(3): 797-802.

⁹³ Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57 (6)(4):915-28.

⁹⁴ Horwitz EM, Levy LB, Thames HD, et al. Biochemical and clinical significance of the post-treatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy alone: A multi-institutional pooled analysis. *Cancer.* 2006;107: 1496-1502.

⁹⁵ Fitch DL, McGrath S, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL. Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66(5): 1430-39.

⁹⁶ Kupelian PA, Mahadevan A, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Use of different definitions of the biochemical failure external beam radiotherapy

changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology*. 2006; 68 (3): 593-98.

⁹⁷ Buyyounouski MK, Hanlon AL, Horwitz M, Pollack A. Interval to biochemical failure highly prognostic for distant metastasis and prostate cancer specific mortality after radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*. 2008;70(1): 59–66.

⁹⁸ Kapadia, NS, Olson K, Howard M, et al. Interval to biochemical failure as a biomarker for cause-specific and overall survival after dose-escalated external beam radiation therapy for prostate cancer. *Cancer*. 2012; 118(8):2059-68.

⁹⁹ Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, et al. PSA nadir predicts biochemical failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*. 2006; 64(4):1140–50.

¹⁰⁰ Carroll P, Albertsen PC, Greene K, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, et al. Prostate-specific antigen best practice statement: 2009 update. <http://www.auanet.org/content/media/psa09.pdf>. [Acceso: 9 enero 2016].

¹⁰¹ Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol*. 1998;160 (6 Pt 2):2428-34.

¹⁰² Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Risk factors for progression in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol*. 1996; 14(2 suppl 2): 12-21.

¹⁰³ Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: the Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am*. 1993; 20:713-25.

- ¹⁰⁴ Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, et al. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. In J Radit Oncol Biol Phys. 1997; 37: 1043-52.
- ¹⁰⁵ Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. Urol Clin North Am. 1997; 24:395-406.
- ¹⁰⁶ Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1996; 20: 286-92.
- ¹⁰⁷ Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. J.Urol. 1998; 160:299-315.
- ¹⁰⁸ Molina Escudero R, Herranz Amo F, Páez Borda A, Hernández Fernández C. Factores post-prostatectomía radical predictores de recidiva bioquímica. Arch.Esp.Urol. 2013; 66:807-14.
- ¹⁰⁹ Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry Ca, et al. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. Int J Radiat Oncol Phys. 1995;32:317-23.
- ¹¹⁰ Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, t al. The use of radiotherapy of patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. J Urol. 1996;156:1725-9.
- ¹¹¹ Forman JD, Meetze K, Pontes E, et al. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. J Urol. 1997; 158:1436-9.

-
- ¹¹² Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2035-41.
- ¹¹³ Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:417-28.
- ¹¹⁴ Carrie C, Hasnini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate specific antigen concentration after radical prostatectomy (CETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open label phase 3 trial. *Lancet Oncol.*2016;17:747-56.
- ¹¹⁵ Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, 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. *Lancet Oncol.* 2016;17:727-37.
- ¹¹⁶ Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA, et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol.* 2008;179:156-61.
- ¹¹⁷ Scardino PT, Wheeler TM. Local control of prostate cancer with radiotherapy: frequency and prognostic significance of positive results of postirradiation prostate biopsy. *NCI Monogr.* 1988;(7):95-103.
- ¹¹⁸ Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdoell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Sep 1;48(2):355-67.

-
- ¹¹⁹ Heindenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol.* 2010;57:437-45.
- ¹²⁰ Djavan B, Moul JW, Zlotta A, Remzi M, Ravery V. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium. *Eur Urol.* 2003;43(1):12-27.
- ¹²¹ Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995 Jan;153(1):104-10.
- ¹²² Mandel P, Steuber T, Ahyai S, et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. *BJU Int.* 2016 Jan;117(1):55-61.
- ¹²³ D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):4975-9.
- ¹²⁴ Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1997 Sep;44(3):213-21.
- ¹²⁵ Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, Chan HM, Fearn PA, Fuks ZY, Leibel SA, Venkatraman ES. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):826-31.

- ¹²⁶ Paparel P, Cronin AM, Savage C, Scardino PT, Eastham JA. Oncologic outcome and patterns of recurrence after salvage radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2009 Feb;55(2):404-10.
- ¹²⁷ Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol.* 2005 Apr;173(4):1156-60.
- ¹²⁸ Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1;62(2):448-53.
- ¹²⁹ Amling CL, Lerner SE, Martin SK, Slezak JM, Blute ML, Zincke H. Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):857-62; discussion 862-3.
- ¹³⁰ Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Metha SS, Carrol PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol.* 2002;168: 530-35.
- ¹³¹ Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ Jr, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2239-43.
- ¹³² Ward JF, Pagliaro LC, Pisters LL. Salvage Therapy for radiorecurrent prostate cancer. *Curr Probl Cancer.* 2008; 32:242-71.

- ¹³³ Ng CK, Moussa M, Downey DB, et al. Salvage cryoablation of the prostate: follow-up and analysis of predictive factors for outcome. *J Urol*. 2007;178:1253-7.
- ¹³⁴ Pisters LL, Leibovici D, Blute M, Zincke H, Sebo TJ, Slezak JM, Izawa J, Ward JF, Scott SM, Madsen L, Spiess PE, Leibovich BC. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol*. 2009 Aug;182(2):517-25; discussion 525-7.
- ¹³⁵ Li YH, Elshafei A, Agarwal G, Ruckle H, Powsang J, Jones JS. Salvage focal prostate cryoablation for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy: initial results from the cryo on-line data registry.. *Prostate*. 2015 Jan;75(1):1-7.
- ¹³⁶ Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol*. 1997 Mar;157(3):921-5.
- ¹³⁷ Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swanson GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology*. 1999 Jan;53(1):2-10.
- ¹³⁸ Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1;77(5):1338-44.
- ¹³⁹ Polo Rubio, A, Henríquez López, IJ. Braquiterapia de rescate tras recidiva bioquímica después de radioterapia por cáncer de próstata. *Arch.Esp.Urol*. 2012; 65(1):145-57.

-
- ¹⁴⁰ Nguyen PL, Chen MH, D'Amico AV, Tempany CM, Steele GS, Albert M, Cormack RA, Carr-Locke DL, Bleday R, Suh WW. Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1485-92.
- ¹⁴¹ Chalasani, V; Martinez, C H; Lim, D; Chin, J. Salvage HIFU for recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases*. 2009;12(2):124-29.
- ¹⁴² Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int*. 2008 Sep;102(7):786-92.
- ¹⁴³ Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology*. 2004;63:625–9.
- ¹⁴⁴ Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):640-7.
- ¹⁴⁵ Ward JF, Ganzer R, Brown S et al. HIFU following failed radiation therapy: Biochemical survival of Ablatherm Registry. *J Urol*. 2010; 183(4): e182.

- ¹⁴⁶ Baumunk D; Cash H; Ebbing J; Porsch M; Janitzky A; Wendler JJ; Liehr UB; Ganzer R; Blana A; Schostak M. HIFU in salvage treatment of patients with prostate cancer after primary external radiation therapy--status 2012.Review. *Aktuel Urol.* 2012 Sep; 43(5):330-6.
- ¹⁴⁷ Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010 Dec;58(6):803-15.
- ¹⁴⁸ Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR; Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE). Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer.* 2008 Jan 15;112(2):307-14.
- ¹⁴⁹ Gómez Caamaño,A, León Mateos.L, Frenández Fernández.E, et al. Calidad de vida después de recidiva bioquímica en los pacientes con cáncer de próstata cómo y cuánto viven los pacientes después de recidiva bioquímica?. *Arch.Esp.Urol.* 2012; 65(1):193-206.
- ¹⁵⁰ Stephenson, Andrew J; Kattan, Michael W; Eastham, James A; Bianco, Fernando J Jr; Yossepowitch, Ofer; Vickers, Andrew J; Klein, Eric A; Wood, David P; Scardino, Peter T. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *Eur Urol.* 2009 Dec;56(6):1089-90.
- ¹⁵¹ Eggener SE; Scardino PT; Walsh PC; Han M; Partin AW; Trock BJ; Feng Z; Wood DP; Eastham JA; Yossepowitch O; Rabah DM; Kattan MW; Yu C; Klein EA; Stephenson AJ. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol.* 2011 Mar;185(3):869-75.

¹⁵² Shikanov, S ; Kocherginsky, M ; Shalhav, A L ; Eggener, S E. Cause-specific mortality following radical prostatectomy. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases*. 2012; 15(1):106-10.

¹⁵³ D'Amico, Anthony V. MD, Chen, Ming-Hui, Catalona, William J, Sun, Leon, Roehl, Kimberly A, Moul, Judd W. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or external beam radiation therapy in men with 1 or more high-risk factors. *Cancer*. 2007 Jul; 110(1):56-61.

¹⁵⁴ Hoffman RM, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Barry MJ, Goodman M, Hamilton AS, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Penson DF. Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013 May 15;105(10):711-8.

¹⁵⁵ Sooriakumaran P; Nyberg T; Akre O; Haendler L; Heus I; Olsson M; Carlsson S; Roobol MJ; Steineck G; Wiklund P. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ*.2014;348:g1502.

¹⁵⁶ Christopher J.D. Wallis , Refik Saskin , Richard Choo , Sender Herschorn , Ronald T. Kodama , Raj Satkunasivam , Prakesh S. Shah ,Cyril Danjoux and Robert K. Nam. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):21-30.

¹⁵⁷ Kim MM; Hoffman KE; Levy LB; Frank SJ; Pugh TJ; Choi S; Nguyen QN; McGuire SE; Lee AK; Kuban DA. Prostate cancer-specific mortality after definitive radiation therapy: who dies of disease?. *Eur J Cancer*.2012 Jul; 48(11):1664-71.

¹⁵⁸ D'Amico AV; Moul J; Carroll PR; Sun L; Lubeck D; Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol*. 2004 Nov; 172(5 Pt 2):S42-6; discussion S46-7.

¹⁵⁹ Beard C; Schultz D; Loffredo M; Cote K; Renshaw AA; Hurwitz MD; D'Amico AV. Perineural invasion associated with increased cancer-specific mortality after external beam radiation therapy for men with low and intermediate risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 2006; 66(2):403-7.

¹⁶⁰ Steinberger, E; Kollmeier, M; McBride, S; Novak, C; Pei, X; Zelefsky, MJ. Cigarette smoking during external beam radiation therapy for prostate cancer is associated with an increased risk of prostate cancer-specific mortality and treatment-related toxicity. *BJU International*. Oct 2015; 116(4):596-603.

¹⁶¹ Choe KS; Cowan JE; Chan JM; Carroll PR; D'Amico AV; Liauw SL. Aspirin use and the risk of prostate cancer mortality in men treated with prostatectomy or radiotherapy. *J Clin Oncol*. Oct 2012; 30(28):3540-4.

¹⁶² Matthew J. Resnick, M.D., Tatsuki Koyama, Ph.D., Kang-Hsien Fan, M.S., Peter C. Albertsen, M.D, et al. Long-Term Functional Outcomes after Treatment for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368:436-45.

¹⁶³ van Stam MA, Aaronson NK, Pos FJ, Bosch JL, Kieffer JM, Tillier CN, van der Poel HG. The Effect of Salvage Radiotherapy and its Timing on the Health-related Quality of Life of Prostate Cancer Patients. *Eur Urol*. 2016 Nov; 70(5):751-57.

¹⁶⁴ Roach M III, Ceron Lirarafa TL, Lazar AA. Radical prostatectomy versus radiation and androgen deprivation therapy for clinically localized prostate

cancer: How good is the evidence?. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2015; 93:1064-70.

¹⁶⁵ Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. www.uroweb.org. [Acceso: 15 marzo 2015].

¹⁶⁶ Walsh PC; Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J.Urol.* 1982;128:492-7.

¹⁶⁷ Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, Bosset M, Mirabell R, Maingon P, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiotherapy and Oncology.* 2007;84:121-7.

¹⁶⁸ Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ. Development of rtog consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 76: 361-8.

¹⁶⁹ 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. *J Clin Oncol.* 2008; 26:585-91.

¹⁷⁰ 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;299:289-95.

¹⁷¹ Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG

94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:646-55.

¹⁷² Tewari A, Divine G, Chang P, Shemtov MM, Milowsky M, Nanus D, Menon M. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy--a propensity scoring approach. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):911-5.

¹⁷³ Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A, Hamawy K, Roth RA, Tuerk I, Libertino JA. Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey Clinic Medical Center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol.* 2008 Aug;54(2):371-81.

¹⁷⁴ Algaba Arrea F, Chivite de León A, Santaularia Segura JM, Oliver Samper A. Evidence of the radical prostatectomy Gleason score in the biopsy Gleason score. *Actas Urol Esp.* 2004 Jan;28(1):21-6.

¹⁷⁵ Corcoran NM, Hong MK, Casey RG, Hurtado-Coll A, Peters J, Harewood L, Goldenberg SL, Hovens CM, Costello AJ, Gleave ME. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8 Pt 2):E202-10.

¹⁷⁶ Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993 Jul;150(1):110-4.

- ¹⁷⁷ Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, Epstein JI, Walsh PC, Trock BJ, Partin AW. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013 Jan; 111(1):22-9.
- ¹⁷⁸ Roumigué M, Beauval JB, Filleron T, Benoit T, Rischmann P, de la Taille A, Salomon L, Soulié M, Malavaud B, Ploussard G. External validation of the Briganti nomogram to estimate the probability of specimen-confined disease in patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014 Dec; 114(6b):E113-9.
- ¹⁷⁹ Abdollah F, Schmitges J, Sun M, et al. Comparison of mortality outcomes after radical prostatectomy versus radiotherapy in patients with localized prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Urol.* 2012 Sep; 19(9):836-44.
- ¹⁸⁰ Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, et al. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2012 Apr; 187(4):1259-65.
- ¹⁸¹ Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol.* 2006 Dec; 36(12):789-93.
- ¹⁸² Nepple KG, Stephenson AJ, Kallogjeri D, et al. Mortality after prostate cancer treatment with radical prostatectomy, external-beam radiation therapy, or brachytherapy in men without comorbidity. *Eur Urol.* 2013 Sep; 64(3):372-8.

-
- ¹⁸³ Merglen A, Schmidlin F, Fioretta G, Verkooijen HM, Rapiti E, Zanetti R, Miralbell R, Bouchardy C. Short- and long-term mortality with localized prostate cancer. *Arch Intern Med.* 2007 Oct 8; 167(18):1944-50.
- ¹⁸⁴ Tsao CK, Gray KP, Nakabayashi M, et al. Patients with Biopsy Gleason 9 and 10 Prostate Cancer Have Significantly Worse Outcomes Compared to Patients with Gleason 8 Disease. *J Urol.* 2015 Jul;194(1):91-7.
- ¹⁸⁵ Liu L, Coker AL, Du XL, Cormier JN, Ford CE, Fang S. Long-term survival after radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. *J Surg Oncol.* 2008 Jun 1;97(7):583-91.
- ¹⁸⁶ Boorjian, SA. ; Karnes, JR. ; Viterbo, R ; Rangel, LJ.; Bergstralh, EJ. ; Horwitz, EM; Blute, ML.; Buyyounouski, MK. Long-Term Survival After Radical Prostatectomy Versus External-Beam Radiotherapy for Patients With High-Risk Prostate Cancer. *Cancer. J Urol.* 2011 Jul; 117(13):2883-91.
- ¹⁸⁷ Lee JY, Cho KS, Kwon JK, et al. A competing risk analysis of cancer-specific mortality of initial treatment with radical prostatectomy versus radiation therapy in clinically localized high-risk prostate cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Nov;21(12):4026-33.
- ¹⁸⁸ Merino T, San Francisco IF, Rojas PA, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. *BMC Cancer.* 2013 Nov 8;13:530.
- ¹⁸⁹ Westover K, Chen MH, Moul J, Robertson C, et al. Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8):1116-21.

-
- ¹⁹⁰ Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, et al. Long-term oncological outcome in men with T3 prostate cancer: radical prostatectomy versus external-beam radiation therapy at a single institution. *Int J Clin Oncol*. 2014 Dec;19(6):1085-91.
- ¹⁹¹ Kishan AU, Shaikh T, Wang PC, et al. Clinical Outcomes for Patients with Gleason Score 9–10 Prostate Adenocarcinoma Treated With Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Comparative Analysis. *Eur Urol*. 2017 May;71(5):766-73.
- ¹⁹² Sun M, Sammon JD, Becker A, et al. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int*. 2014 Feb;113(2):200-8.
- ¹⁹³ Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S, et al. Retrospective comparison of external beam radiotherapy and radical prostatectomy in high-risk, clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 15;75(4):975-82.
- ¹⁹⁴ Yamamoto, Y; Kiba, K; Yoshikawa, M, et al. Evaluation of biochemical recurrence in patients with high risk prostate cancer treated with radical prostatectomy and radiotherapy plus androgen deprivation therapy. *Res Rep Urol*. 2016; 8:225-31.
- ¹⁹⁵ Aizer AA, Yu JB, Colberg JW, McKeon AM, et al. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):185-91.

-
- ¹⁹⁶ Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, et al. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Aug;12(4):215-24.
- ¹⁹⁷ Tendulkar RD; Reddy CA; Stephans KL; Ciezki JP; Klein EA; Mahadevan A; Kupelian PA. Redefining high-risk prostate cancer based on distant metastases and mortality after high-dose radiotherapy with androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar; 82(4):1397-404.
- ¹⁹⁸ Holliday EB, Kuban DA; Levy LB, et al. Select men benefit from androgen deprivation therapy delivered with salvage radiation therapy after prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Dec;20(4):389-394.
- ¹⁹⁹ Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS, et al. A systematic review and framework for the use of hormone therapy with salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2018;73:156-65.
- ²⁰⁰ Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, et al. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. *Eur Urol*. 2018 Apr;73(4):512-18.
- ²⁰¹ Choo R, Danjoux C, Gardner S, et al. Efficacy of salvage radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with PSA relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:983–89.
- ²⁰² De Meerleer G, Fonteyne V, Meersschout S, et al. Salvage intensity-modulated radiotherapy for rising PSA after radical prostatectomy. *Radiother Oncol*. 2008;89:205–13.

-
- ²⁰³ Neuhof D, Hentschel T, Bischof M, et al. Long-term results and predictive factors of three-dimensional conformal salvage radiotherapy for biochemical relapse after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:1411–17.
- ²⁰⁴ Ying J, Wang CJ, Yan J, et al. Long-term Outcome of Prostate Cancer Patients Who Exhibit Biochemical Failure Despite Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy. *Am J Clin Oncol*. 2017 Dec;40(6):612-20.
- ²⁰⁵ Azzam EI, de Toledo SM, Gooding T, Little JB. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. *Radiat Res* 1998;150:497-504.
- ²⁰⁶ Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000 Jan 15;88(2):398-406.
- ²⁰⁷ Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Jan; 98(1):81-6.
- ²⁰⁸ Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, DuChane J, Tewari A, Carroll PR, Kane CJ; Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Investigators. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):883-7; discussion 887-8.
- ²⁰⁹ Shah SK, Lui PD, Baldwin DD, Ruckle HC. Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2063-6.

-
- ²¹⁰ Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31:1628-34.
- ²¹¹ Singh AK, Mashtare TL, McCloskey SA, Seixas-Mikelus SA, Kim HL, May KS. Increasing age and treatment modality are predictors for subsequent diagnosis of bladder cancer following prostate cancer diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:1086-94.
- ²¹² Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Shah PS, Danjoux C, Narod SA, Nam RK. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 2;352:i851.
- ²¹³ Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):819-24.
- ²¹⁴ Margel D, Baniel J, Wasserberg N, Bar-Chana M, Yossepowitch O. Radiation therapy for prostate cancer increases the risk of subsequent rectal cancer. *Ann Surg*. 2011;254:947-50.
- ²¹⁵ Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*. 2008;180:2005-9, discussion 2009-10.
- ²¹⁶ Bhojani N, Capitanio U, Suardi N, et al. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a population-based study on 17.845 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:342-8.

-
- ²¹⁷ Van Hemelrijck M, Feller A, Gormo H, et al. Incidence of second malignancies for prostate cancer in the canton of Zurich, 1980-2010. *Eur J Cancer* 2014;50:S230-31.
- ²¹⁸ Zelefsky MJ, Pei X, Teslova T, Kuk D, Magsanoc JM, Kollmeier M, Cox B, Zhang Z. Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11):1696-701.
- ²¹⁹ Hegemann N-S, Schlesinger-Raab A, Ganswindt U, et al. Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis. *Radiat Oncol.* 2017 Jan;12:2.
- ²²⁰ Hamilton SN, Tyldesley S, Hamm J, Jiang WN, Keyes M, Pickles T, et al. Incidence of Second Malignancies in Prostate Cancer Patients Treated With Low-Dose-Rate Brachytherapy and Radical Prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90:934–41.
- ²²¹ Froehner M, Koch R, Hakenberg OW, Wirth MP. Second cancers as competing causes of death after radical prostatectomy. *J Urol.* 2009 Sep; 182(3):967-70.
- ²²² Moschini M, Zaffuto E, Karakiewicz PI, et al. External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer: A Population-based Analysis. *Eur Urol.* 2018 Oct 4. pii: S0302-2838(18)30722-X.

²²³ Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, et al. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. J Urol. 2008;180:548-52.

²²⁴ Herranz Amo, F, Díez Cordero JM, Verdú Tartajo F, Castaño González I, Moralejo Gárate M, Martínez Salamanca JI, Cabello Benavente R, Monzó JI. “Evolución de las características clínicas ecográficas y patológicas de los pacientes con indicación de ecografía transrectal y biopsia de próstata entre 1994 y 2003” Actas Esp.Urol. 2005 Enero; 29(1):55-63.