

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Rueda, JR
Lecumberri, D
Casquero, F
Pereira, JG
Escobal, V

2002

**La efectividad y seguridad de los distintos
tratamientos del cáncer de próstata**

Rueda, JR
Lecumberri, D
Casquero, F
Pereira, JG
Escobal, V

Proyecto de Investigación Comisionada

2002

Este documento debe ser citado como:

Rueda J.R., Lecumberri D., Casquero F., Pereira J.G. y Escobal V. *La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata.* Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2002. Informe n°: **Osteba** D-02-06.

Edita: Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Evaluación Sanitaria.

C/Donostia-San Sebastián, 1 01010- Vitoria-Gasteiz

Tel.: 945 019250

Fax: 945 01 9280

e-mail: osteba-san@ej-gv.es

web: www.euskadi.net/sanidad

Financiación: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Depósito Legal: VI-456-02

© Copyright: Osasun Teknologiak Ebaluazioko Zerbitzua. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, **Osteba**. Osasun Saila-Departamento de Sanidad. Eusko Jaurlaritzza-Gobierno Vasco. 2.003.

Las conclusiones y recomendaciones de este documento reflejan exclusivamente la opinión de los investigadores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos o por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Equipo de Investigación

Investigador principal

Dr. José Ramón Rueda Martínez de Santos

(Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad del País Vasco. Lejona)

Investigadores

David Lecumberri Castaños

(Servicio de Urología. Hospital de Cruces. Baracaldo)

Francisco Casquero Ocio

(Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital de Cruces. Baracaldo)

José Gregorio Pereira Arias

(Servicio de Urología Hospital de San Eloy. Baracaldo)

Victor Escobal Tamayo

(Servicio de Urología. Hospital de Mendaro)

Revisión Externa

Dr. José Luis Martínez (Servicio de Urología. Hospital Donostia. San Sebastián)

Dr. Jesús Rosa Nieto (Servicio de Oncología Radioterápica. Instituto Oncológico. San Sebastián)

Dr. Guillermo López Vivanco (Servicio de Oncología. Hospital de Cruces. Baracaldo)

Coordinación del Proyecto en Osteba

Rosa Rico Iturrioz

ÍNDICE

	Página
ABSTRACT	ix
LABURPENA	xv
RESUMEN	xxi
1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAL Y MÉTODO	13
4. RESULTADOS, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	19
4.1 Determinación del estadio y grado histológico del cáncer de próstata	19
4.2 Elementos a tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento de cáncer de próstata	26
4.3 El tratamiento del cáncer de próstata localizado	29
4.4 El tratamiento del cáncer de próstata avanzado	63
5. BIBLIOGRAFÍA	85
ANEXO 1.- ALGUNOS DATOS ACERCA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA CAPV	99
ANEXO 2.- ESTIMACIÓN DE LOS COSTES DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS	101
ANEXO 3.- CLASIFICACIÓN DE LA RTOG-EORTC DE TOXICIDAD GENITOURINARIA Y GASTROINTESTINAL INFERIOR	104

Abstract

The effectiveness and safety of different forms of treating prostate cancer

Title: The effectiveness and safety of different forms of treating prostate cancer.

Authors: Rueda JR., Lecumberri D., Casquero F., Pereira JG. and Escobal V.

MESH key words: prostate cancer, treatment, effectiveness, safety and costs.

Date: 2002 **Pages:** 130 **References:** 188 **Language:** Spanish, Basque and English abstracts

ISBN: Vi 456/02 **Financing:** Health department of the Basque Government

Introduction: Prostate cancer is one of the frequent forms of cancer in men. There is a considerable level of controversy and uncertainty as to which is the ideal treatment for each stage of the illness, the different types of patients that contract this disease or clinical situations.

Objectives: Determine the effectiveness and safety of the different therapeutic options available for prostate cancer.

Material and methods: In this study, a bibliographical search (completed on November 20 2001) was made of randomised clinical tests that provide data regarding the effectiveness of the different options for treating prostate cancer in the following computerised database: Medline, CancerLit, Cochrane Library, the database of the NHS Centre for Reviews and Dissemination of the University of York, and Spanish Medical Index.

Economic analysis: Cost-analysis.

Results: In the treatment of **clinically localised cancer**, randomised clinical tests do not provide any evidence to indicate that any of the three available options, i.e., expectant management, surgery or radiotherapy, are better than the others. Expectant care is a possible option, especially in older patients, persons of more than 74 years of age, or even younger persons, if they have low-volume, well-differentiated tumours (Gleason grade 2 to 4), PSA levels of less than 10 ng/ml, and especially when they suffer from other serious pathologies that might reduce their life expectancy.

It is recommended to offer active treatment to patients with **prostate cancer in localised clinical state** and with life expectancies of at least 10 years. There is not sufficient evidence to suggest conclusively that any of the curative options, i.e., surgery or radiotherapy, is better than the other with regard to an improvement in overall survival or in the specific survival in cases of prostate

cancer. According to data provided by observational surveys, on the one hand, surgery seems to provide somewhat better results with regard to survival rates but, on the other hand, complications such as urinary incontinence or impotence often appear with greater frequency.

With regard to cases in which a decision is made to treat this illness by means of radiotherapy, there is evidence of good quality from randomised clinical tests that find that external conformed radiotherapy produces fewer secondary effects than conventional radiotherapy. There is also evidence from randomised clinical tests that show that greater dosages of radiotherapy are associated with improvements in the control of tumours and in some cases, such as that of Gleason tumours of 8 to 10 with PSA levels of over 10ng/ml, with an improvement in the survival rate. In view of the fact that observational surveys have found that the frequency of secondary effects increases with the dosage, it seems reasonable to limit the use of higher dosages to patients with high Gleason grades and PSA levels. With regard to the role of brachytherapy, it should be pointed out that there is no good quality evidence to endorse brachytherapy as a more efficient treatment than those currently used in our environment for patients with localised prostate cancer.

Regarding the possible role of administering hormonal treatment prior to prostatectomy, based on the results of clinical tests published, it may be concluded that there are no significant advantages to justify this.

Data from randomised clinical tests show that androgenic suppression prior to or during external radiotherapy is a form of treatment that may have a positive impact on certain groups of patients, but that that it is still not clear which of these will benefit or whether its use offsets the secondary effects of the treatment. For this reason, we believe that the use of these anti-androgenic therapies in patients who are to be subjected to radiotherapy should be restricted to those patients who take part in clinical tests intended to clarify these doubts.

In the treatment of **locally advanced prostate cancer** we believe that there is no good evidence to suggest that any of the therapeutic options is better than the others or the expectant care option. The decision must be taken taking the patient's life expectancy into account, whether there is serious co-morbidity or not, and his/her preferences. The use of continuous hormonal therapy does not seem, in principle, to be justified more than in patients with very reduced life expectancy and the role of intermittent hormonal therapy is being assessed in the clinical tests currently in progress.

The effectiveness and safety of different forms of treating prostate cancer

With regard to the approach to **disseminated prostate cancer**, based on evidence from the meta-analysis of randomised clinical tests, it can be stated that both the orchidectomy and analogous LHRH treatments produce similar results with regard to the survival of patients and the progression-free time of the disease. There do not appear to be significant differences either in the results of different LHRH analogues, although none of the clinical tests that have been made has made direct comparisons between these. For its part, compared to the orchidectomy, treatments with non steroid anti-androgens are associated with a lower overall survival rate. There is not sufficient evidence to draw a conclusion as to which is the most appropriate moment to start the treatment, whether this is at the moment the dissemination of the disease is detected, when relevant symptomatology is produced or while this is progressing.

The evidence from the meta-analysis of randomised clinical tests finds no significant differences to favour the use of the maximum androgenic blockage compared to surgical or hormonal castration alone. Although maximum androgenic blockage is associated with an increase in survival, this increase is very small and it is not clear whether this offsets the negative impact on the quality of life in view of the greater adverse effects of maximum blockage.

In patients with hormonal-independent metastasis of prostate cancer, there will be no evidence to clarify in a reliable manner which are the safest and most effective treatment options, until the results of the numerous clinical tests in progress are completed and published.

Laburpena

Prostatoko minbiziaren tratamenduen eraginkortasuna eta segurtasuna

Titulua: Prostatoko minbiziaren tratamenduen eraginkortasuna eta segurtasuna.

Egileak: Rueda JR., Lecumberri D., Casquero F., Pereira JG. eta Escobal V.

Gako-hitzak MESH: prostatoko minbizia, tratamendua, eraginkortasuna, segurtasuna, kostuak.

Beste hitz klabe batzuk

Orrialdeak: 130 **Erreferentziak:** 188 **Hizkuntza:** Gastelania, laburpenak euskeraz eta ingelesez.

ISBN edo lege gordailua: Vi 456-02 **Finantziazioa:** **Eusko Jaurlaritzako Osasun Saila**

Sarrera: Prostatoko minbizia minbizi ohikoenetako bat da gizonezkoengan. Eztabaidak eta zalantzak daude gaixotasunaren fase bakoitzerako, edo paziente mota zein egoera kliniko desberdinetarako tratamendurik egokiena zein den erabakitzeke orduan.

Helburuak: Prostatoko minbiziarentzako aukera terapeutikoen eraginkortasuna eta segurtasuna ezagutzea.

Materiala eta metodoak: Ikerketa honetan entseiu kliniko aleatorizatuen bilaketa bibliografiko bat egin da, 2001eko azaroaren 20an itxia, prostatoko minbiziaren tratamendu aukerei buruzko datuak dakartzaten honako datu-base informatizatu hauetan: Medline, CancerLit, Índice Médico Español, Cochrane Library, Yorkeko Unibertsitateko NHS Centre for Reviews and Dissemination zentroko eta Índice Médico Español-eko datu-baseetan.

Azterteka ekonomikoa: Kostuen analisia.

Emaitzak: Prostatoko minbizi klinikoki kokatuari ekitean ez dago entseiu kliniko aleatorizatuetatik eratorririko kalitate oneko nabaritasunik, segurtatu ahal izateko eskura dauden hiru aukeretako bat, zainketa arduratsua, kirurgia edo erradioterapia, besteak baino hobea dela. Zainketa arduratsua aukera posibleetako bat da, batez ere adin handiko pazienteengan, 74 urtetik gorakoengan, edo gazteagoengan ere bai, baldin bolumen txikiko tumoreak, eta ongi bereziak badauzkate (2tik 4ra Gleason gradu), 10 ng/ml-tik beherako PSA mailak, eta bereziki bizi-itxaropen laburra eskaintzen duten beste patologia larriak jasaten badituzte.

Osteba 02-06

Fase kliniko **kokatuko prostata minbizia** daukaten pazienteei tratamendu aktiboa eskaintzea gomendatzen da, baldin beren bizi-itxaropena gutxienez 10 urtekoa bada. Ez dago behar besteko nabaritasunik erabaki ahal izateko asmo sendatzaileko aukeretako bat, kirurgia edo erradioterapia, bestea baino hobea denik biziraupen globalaren hobekuntzari edo prostatako minbiziagatiko biziraupen espezifikoari dagokionez. Behaketan oinarrituriko ikerketetako datuen arabera, alde batetik badirudi kirurgiak emaitza hobexeagoak dituela biziraupenari dagokionez baina bestalde sarriagotan aurkezten ditu konplikazioen batzuk, adibidez, gernu inkontinentzia edo inpotentzia.

Erradioterapiarekin tratatzea erabaki den kasuei dagokionez, kalitate oneko nabaritasunak daude, entseiu kliniko aleatorizatuetatik datozenak, zeinen arabera kanpoko erradioterapia konformatuak efektu sekundario gutxiago sorrarazten baititu erradioterapia konbentzionalak baino. Era berean, entseiu kliniko aleatorizatuetatik eratorririko nabaritasunak frogatzen du erradioterapia dosi handiagoak tumorearen kontrol handiagoarekin elkartuak daudela, eta kasu batzuetan, adibidez 8tik 10erako Gleason tumoreen kasuan edo 10ng/ml-tik gorako PSA mailako kasuetan, biziraupeneko hobekuntza batekin, Kontuan edukirik behaketan oinarrituriko ikerketek aurkitu dutela efektu sekundarioen maiztasuna areagotu egiten dela dosiarekin, bidezkoa dirudi dosien erabilpena Gleason eta PSA altuko pazienteentzat mugatzea. Brakioterapiaren erabilpenari dagokionez, aipatu behar da ez dagoela kalitate oneko nabaritasunik baieztatu ahal izateko brakioterapia gaur egun gure ingurunean erabiltzen direnak baino tratamendu eraginkorragoa denik, prostatako minbizi kokatua duten pazienteentzat.

Prostatektomiaren aurretik terapia hormonalak emateari dagokionez, argitaratu diren entseiu klinikoek emaitzetan oinarrituz, ondoriozta daiteke ez dagoela justifikatzen duten abantaila esanguratsurik.

Entseiu kliniko aleatorizatuetatik datozen datuek erakusten dute kanpoko erradioterapia baino lehenagoko edo erradioterapiarekin baterako ezabapen androgenikoa paziente talde jakin batengan eragin positiboa eduki lezakeen interbentzioa dela, baina oraindik ez dagoela argi horietako zeinentzat litzatekeen onuragarri, ez eta tratamenduko efektu sekundarioak konpentsatzen dituen ere. Horregatik uste dugu terapia antiandrogeniko horien erabilpena, erradioterapia aplikatu behar zaien pazienteengan, zalantza horiek argitzera bideraturiko entseiu klinikoetan parte hartzen duten pazienteei bakarrik ezarri behar litzaiekeela.

Prostatako minbizi lokalki aurreratuari ekiterakoan, ez dugu uste kalitate oneko nabaritasunik dagoenik ezein aukera terapeutiko besteen aldean edo

Prostatako minbiziaren tratamenduen eraginkortasuna eta segurtasuna

zainketa arduratsuaren aldean hobetsi ahal izateko. Hartzen den erabakia pazientearen bizi-itxaropena, aldi bereko erikortasun larririk dagoen ala ez eta berak zer nahigo duen kontuan edukiz egin behar da. Terapia hormonal etengabearen erabilpenak, printzipioz ez dirudi justifikatua dagoenik bizi-itxaropen oso laburreko pazienteengan salbu, eta aldizkako terapia hormonala orain bertan martxan dauden entseu klinikoetan ebaluazio fasean dago.

Prostatako minbizi barreiatuari ekiteari dagokionez, entseu kliniko aleatorizatuen metaanalisitik eratorritako nabaritasunean oinarrituz, baieztatu daiteke bai orkidektomiak eta bai LHRHaren analogoek emaitza berdintsuak dituztela pazientearen biziraupenari dagokionez eta gaixotasunaren aurreratzeko denbora libreari dagokionez. Ez dirudi, era berean, emaitzetan desberdintasun esanguratsurik dagoenik LHRHaren analogoen artean, nahiz eta ez dagoen euren arteko konparaketa zuzenik egin duen entseu klinikorik. Bestalde, orkidektomiarekin konparaturik, antiandrogeno ez-esteroideekin eginiko tratamenduak biziraupen global laburrago batekin elkartuak daude. Ez dago behar besteko nabaritasunik erabaki ahal izateko zein den unerik egokiena tratamenduari ekiteko, gaixotasunaren barreiadura detektatzen den unean, ala sintomatologia nabarmena agertzen denean ala aurrerakuntza dagoenean.

Entseu kliniko aleatorizatuen metaanalisitik eratorritako nabaritasunak ez du aurkitzen desberdintasun esanguratsurik blokeo androgeniko maximoaren erabilpena hobesteko zikiratze kirurgikoaren edo hormonalaren aurrean. Blokeo androgeniko maximoa biziraupenaren areagotzearekin elkartzen bada ere, areagotze hori oso txikia da eta ez dago argi konpentsatzen ote duen bizikalitatean suposatzen duen galera, blokeo maximoaren kontrako efektuak direla eta.

Metastasi hormono-independenteko prostatako minbizia daukaten pazienteengan, orain bertan martxan dauden entseu kliniko ugariak amaitu eta emaitzak argitaratzen ez diren bitartean, ez da egongo kalitate oneko nabaritasunik era fidagarrian zehaztu ahal izateko zein tratamendu aukera diren eraginkorrenak eta seguruenak.

Resumen

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Título: La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata.

Autores: Rueda JR., Lecumberri D., Casquero F., Pereira JG. y Escobal V.

Palabras clave MESH: cáncer de próstata, tratamiento, efectividad, seguridad, costes.

Otras palabras clave

Fecha: 2002 **Páginas:** 130 **Referencias:** 188 **Lenguaje:** castellano, resúmenes en euskera e inglés

ISBN o depósito legal: Vi 456-02

Financiación: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco

Introducción: El cáncer de próstata es uno de los cánceres más frecuentes en los hombres. Existen controversias e incertidumbres acerca de cuál es el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad o los distintos tipos de pacientes o situaciones clínicas.

Objetivos: Conocer la efectividad y seguridad de las diferentes opciones terapéuticas del cáncer de próstata.

Material y métodos: En este estudio se realiza una búsqueda bibliográfica, cerrada a fecha 20 de noviembre del 2001, de ensayos clínicos aleatorizados que aporten datos acerca de la efectividad de las distintas opciones de tratamiento del cáncer de próstata en las siguientes bases de datos informatizadas: Medline, CancerLit, Cochrane Library, las bases de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York, e Índice Médico Español.

Análisis económico: Análisis de costes.

Resultados: En el abordaje del **cáncer de próstata clínicamente localizado** no hay evidencia de buena calidad proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que demuestre que alguna de las tres opciones disponibles, vigilancia expectante, cirugía o radioterapia, sea mejor que las otras. La vigilancia expectante es una opción posible, en particular en aquellos pacientes con edades avanzadas, mayores de 74 años, o algo más jóvenes incluso, si tienen tumores de pequeño volumen, bien diferenciados (grado de Gleason 2 a 4), niveles de PSA menores de 10 ng/ml, y en especial cuando padezcan otras patologías serias que puedan conllevar una corta esperanza de vida.

Osteba 02-06

Se recomienda ofrecer tratamiento activo a los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localizado en los que su esperanza de vida sea al menos de 10 años. No hay evidencia suficiente para concluir que una de las opciones con intención curativa, la cirugía o la radioterapia, sea mejor que la otra a efectos de mejora en la supervivencia global o en la supervivencia específica por cáncer de próstata. Según datos de estudios observacionales, por un lado la cirugía parece tener resultados algo mejores en cuanto a supervivencia pero por otro lado suele presentar una mayor frecuencia de algunas complicaciones como la incontinencia urinaria o la impotencia.

Con respecto a los casos en que se decida tratar por medio de radioterapia, hay evidencia de buena calidad, proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, que encuentran que la radioterapia externa conformada producía menos efectos secundarios que la radioterapia convencional. Hay también evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que muestra que mayores dosis de radioterapia están asociadas a mejoras en el control tumoral y en algunos casos, como el de los tumores Gleason de 8 a 10 o con niveles de PSA superiores a 10ng/ml, con una mejora en la supervivencia. Dado que estudios observacionales han encontrado que la frecuencia de efectos secundarios aumenta con la dosis parece razonable limitar el uso de las dosis más altas a los pacientes con Gleason y PSA altos. Con respecto al papel de la braquiterapia señalar que no existe evidencia de buena calidad que avale que la braquiterapia sea un tratamiento más eficaz que los actualmente más utilizados en nuestro medio, para pacientes con cáncer de próstata localizado.

En lo referente al posible papel de la administración de terapia hormonal previa a la prostatectomía, basándonos en los resultados de los ensayos clínicos publicados, se puede concluir que no hay ventajas significativas que la justifiquen.

Los datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados muestran que la supresión androgénica previa o acompañando a la radioterapia externa es una intervención que pudiera tener un impacto positivo en determinados grupos de pacientes, pero que no está claro aún cuáles de ellos se beneficiarían y si su uso compensa los efectos secundarios del tratamiento. Por ello creemos que el uso de esas terapias antiandrogénicas en pacientes que van a ser sometidos a radioterapia debiera restringirse a los pacientes que participen en ensayos clínicos dirigidos a aclarar esas dudas.

En el abordaje del **cáncer de próstata localmente avanzado** creemos que no hay evidencia de buena calidad que apoye que ninguna opción terapéutica es mejor que otras o que la opción de vigilancia expectante. La decisión que se

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

tome debe hacerse teniendo en cuenta la esperanza de vida del paciente, si existe o no comorbilidad seria y sus preferencias. El uso de terapia hormonal continuada de entrada no parece estar justificada más que en pacientes con esperanza de vida muy corta y el papel de la terapia hormonal intermitente está siendo evaluada en ensayos clínicos en marcha.

Respecto al abordaje del **cáncer de próstata diseminado**, basándonos en evidencia proveniente de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, se puede afirmar que tanto la orquidectomía como los análogos de la LHRH tienen similares resultados en lo referente a supervivencia de los pacientes y en lo referente al tiempo libre de progresión de la enfermedad. No parece tampoco haber diferencias significativas de resultados de distintos análogos de la LHRH entre sí, aunque no hay ensayos clínicos que hayan realizado comparaciones directas entre ellos. Por su parte comparados a la orquidectomía los tratamientos con antiandrógenos no esteroideos están asociados a una menor supervivencia global. No hay evidencia suficiente para poder concluir cuál es el momento más adecuado para empezar el tratamiento si en el momento de detección de la diseminación de la enfermedad o si cuando se produce sintomatología relevante o cuando progresa.

La evidencia procedente del metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados no encuentra diferencias significativas que favorezcan el uso del bloqueo androgénico máximo frente a la castración quirúrgica u hormonal sola. Aunque el bloqueo androgénico máximo se asocia a un incremento en la supervivencia, este incremento es muy pequeño y no está claro si compensa el impacto en pérdida de calidad de vida debido a los mayores efectos adversos del bloqueo máximo.

En los pacientes con metástasis hormono-independientes del cáncer de próstata hasta que no se terminen y publiquen los resultados de numerosos ensayos clínicos en marcha no se dispondrá de evidencia de buena calidad para aclarar de manera fiable qué opciones de tratamiento son más efectivas y seguras.

I. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es uno de los cánceres más frecuentes en los hombres. Se calcula que el riesgo de desarrollarlo a lo largo de la vida está en el 9%, aunque menos del 3% de los hombres mueren de esta enfermedad.

El número de nuevos casos de cáncer de próstata detectados en la Comunidad Autónoma del País Vasco (C.A.P.V.) fue de 3.738 en el período 1986-1995, lo que supone 374 de media por año, ocupando el 4º lugar entre el total de cánceres en varones. La tasa de incidencia anual se encuentra en torno a 22 por 100.000 varones. La edad media de diagnóstico estaba en 74 años en ese período. La incidencia es muy baja en edades de 40 años o menores y crece de manera exponencial con la edad.

En el período 1985-1995 murieron 2.275 varones por cáncer de próstata en la C.A.P.V., esto es una media de 207 por año. Estas muertes suponían el 7,6 % del total de muertes por cáncer, siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en varones. La tasa ajustada de mortalidad anual por cáncer de próstata en la C.A.P.V. era del 25,1 (I.C.95%: 23,7-26,5) por cada 100.000 varones en el período 90-95.

El carcinoma de próstata es un tumor que aparece en general en hombres con edades avanzadas que puede ser curado cuando está localizado y que frecuentemente responde al tratamiento cuando está diseminado. La tasa de crecimiento del tumor varía de muy lento a moderadamente rápido, y algunos pacientes pueden tener supervivencias prolongadas incluso después de que el cáncer ha metastatizado a sitios lejanos como el hueso. Dado que la edad media de diagnóstico es alta, muchos pacientes, y en especial aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras enfermedades sin haber sufrido problemas serios de su cáncer.

Entre los factores que afectan el pronóstico de un paciente con cáncer de próstata y que pueden ser útiles para la decisión terapéutica están el grado histológico del tumor (Gleason), el estadio del tumor, el nivel de PSA, la edad del paciente, y la existencia o no de otras enfermedades. Los tumores poco diferenciados es más probable que ya hayan metastatizado para el momento en que se diagnostican y se asocian con peor pronóstico.

Existen controversias e incertidumbres acerca de cuál es el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad o los múltiples tipos de pacientes o

Osteba 02-06

situaciones clínicas. Asimismo los diversos efectos secundarios de distintos tipos de tratamiento han de ser tenidos en cuenta a la hora de elegir el más apropiado.

En estadios localizados existe la posibilidad de realizar un tratamiento con intención curativa, como la radioterapia o la prostatectomía radical, o bien de practicar lo que se denomina vigilancia expectante, donde no se intenta curar el cáncer sino simplemente se interviene para paliar los distintos problemas que vayan surgiendo.

La prostatectomía radical consiste en la extirpación completa de la glándula prostática y de los ganglios regionales. Normalmente se realiza cirugía abierta, siendo la vía retropúbica la más utilizada.

La radioterapia consiste en la exposición del tumor a una determinada radiación ionizante. Existen diversas variantes de la radioterapia siendo la más utilizada la radioterapia externa, tanto en su versión clásica como en la más novedosa, la radioterapia conformada en tres dimensiones.

Las dosis de la radioterapia externa varían según los estadios: de 6000 a 6400 cGy para tumores en estadio A1 (T1a), de 6500 a 7000 cGy en tumores en estadio A2 (T1b) y B (T2), y de 7000 a 7200 cGy para tumores en estadio C (T3) (ACR 1999).

La braquiterapia o radioterapia intersticial es una técnica que consiste en la inserción de material radioactivo (normalmente yodo 125, paladio 103, iridio 192) en el tejido prostático tumoral y que se usa para tratar cánceres localizados de próstata. Hay diferencias en lo referente a la energía y la vida media de los diferentes isótopos, así como diferentes dosis iniciales, pudiendo utilizarse implantes permanentes o temporales. Frente a la radiación externa clásica los implantes locales teóricamente ofrecen la ventaja de concentrar la radiación en el tejido diana disminuyendo la radiación de los tejidos adyacentes.

En los casos en los que la enfermedad está ya avanzada, habiendo el tumor invadido estructuras externas colindantes a la próstata, los ganglios pélvicos o metastatizado a estructuras más lejanas, como los huesos, la posibilidad de curación del cáncer es mínima. Las intervenciones están dirigidas fundamentalmente a minimizar los efectos secundarios de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

En esos casos la opción es alguna variable de tratamiento antiandrogénico, bien quirúrgico (orquidectomía) o bien hormonal.

En este documento se recoge la evidencia científica disponible para ayudar a pacientes y profesionales a la hora de tomar la decisión de tratar o no un cáncer de próstata y en caso afirmativo de qué manera.

En el capítulo 3 se aborda la metodología de la búsqueda bibliográfica realizada así como de la clasificación de la evidencia encontrada.

En el capítulo 4 se describen las clasificaciones clínicas y anatomopatológicas más utilizadas para clasificar los pacientes con cáncer de próstata. La determinación del estadiaje clínico es clave para la toma de decisiones, junto a la información sobre otros posibles factores con repercusión en el pronóstico para el paciente, tales como la edad, grado anatomopatológico de Gleason, el PSA o la presencia de comorbilidad seria.

En los capítulos 5 y siguientes se revisa la evidencia existente acerca de la efectividad y seguridad de las diferentes opciones de tratamiento del cáncer de próstata en los distintos estadios clínicos.

Hay una amplia variedad de tipologías de pacientes, por su estadio clínico, por su edad, por el impacto de la enfermedad en su calidad de vida, por la existencia o no de comorbilidad. Esa variedad, unida a la amplia oferta de tratamientos, con un riesgo de efectos secundarios no despreciable, complica el análisis de la utilidad de cada opción en distintos tipos de pacientes.

Por ello hemos optados por abordar el análisis de la efectividad y seguridad de los distintos tratamientos diferenciándolos de entrada según el estadiaje clínico de los pacientes, porque es en ese momento cuando el profesional y el paciente deben tomar la decisión de tratarse o no y de qué manera.

Aunque suele ser clásico tener un capítulo aparte donde se realiza la discusión de los hallazgos, controversias y/o incertidumbres que halla en cada área, hemos considerado más conveniente realizar la discusión y la elaboración de conclusiones acerca de la utilidad clínica de las distintas opciones en el mismo capítulo en que se aporta la evidencia científica acerca de la efectividad y seguridad de los distintos tratamientos para cada estadio clínico.

Osteba 02-06

En el anexo I se recogen algunos datos acerca de las características de los cánceres de próstata diagnosticados en la C.A.P.V. y del tratamiento que recibieron esos pacientes.

En el anexo II se aportan datos referentes a los costes en centros sanitarios de la C.A.P.V. de los distintos tratamientos posibles del cáncer de próstata. Esos datos económicos lógicamente deben ser tenidos en cuenta junto a los de resultados clínicos, especialmente en los casos en los que estos resultados clínicos sean similares entre dos o más opciones, en cuyo caso una diferencia relevante de costes pudiera favorecer una u otra opción.

El anexo III está la Clasificación de la RTOG-EORTC de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal inferior.

II. Objetivos

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio, comisionado por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, son:

- conocer la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas ante el diagnóstico de cáncer de próstata, en función del estadiaje y la esperanza de vida de los pacientes, con el fin de mejorar la supervivencia, disminuir las secuelas derivadas del tratamiento y promover un uso apropiado y eficiente de los recursos existentes.

- elaborar recomendaciones de uso adecuado de las distintas opciones terapéuticas en los distintos tipos de pacientes con cáncer de próstata.

III. Metodología

3.- METODOLOGÍA

En este estudio se realiza una revisión sistemática de la literatura científica sobre eficacia y seguridad de las diferentes alternativas de tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata.

Para ello, en primer lugar se ha realizado una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados que aporten datos acerca de la efectividad de las distintas opciones de tratamiento del cáncer de próstata en las siguientes bases de datos informatizadas: Medline, CancerLit, Cochrane Library, las bases de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York, e Índice Médico Español.

En las bases de datos Medline (PubMed) y CancerLit la búsqueda se ha hecho con los términos “prostate cancer AND treatment AND randomized clinical trial”, encontrándose a fecha de 20 de noviembre del 2001, 730 y 384 referencias respectivamente.

En las bases de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York, en una búsqueda con los términos “prostate cancer AND treatment” se han encontrado 77 referencias.

En la Cochrane Library, N° 4 de 2001, en una búsqueda con los términos “prostate cancer AND treatment” se han localizado las siguientes referencias relacionadas con el tema: 26 en la base de revisiones sistemáticas, 20 Abstracts de Revisiones de Efectividad, y 1.316 referencias del Registro de Ensayos Clínicos.

En la base de datos del Índice Médico Español, 2001 v.1.14, se han utilizado los términos “cáncer de próstata” y “tratamiento”, y se han encontrado 25 estudios.

Se han revisado los resúmenes de los artículos y estudios encontrados, y conseguido el texto completo de los que se consideraban relevantes. Luego los estudios se han clasificado por niveles de evidencia, siguiendo la Escala de evaluación de la evidencia científica de la Agencia d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques de Cataluña, que se recoge en la tabla siguiente.

Tabla 1. Escala de evaluación de la evidencia científica de la Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques de Catalunya

Niveles (del mayor -1- al menor-IX)	Calidad de la evidencia	Tipo de diseño del estudio	Condiciones de rigor científico (*)
I	Buena	Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados	Análisis de datos de pacientes individuales Meta-regresión Diferentes técnicas de análisis Ausencia de heterogeneidad Calidad de los estudios
II		Ensayos controlados y aleatorizados de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
III	Buena	Ensayos controlados y aleatorizados de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio Multicéntrico
IV	a Regular	Ensayos prospectivos controlados no aleatorizados	Controles concurrentes Multicéntrico Calidad del estudio
V		Ensayos retrospectivos controlados no aleatorizados	Controles históricos
VI		Estudios de cohorte	Calidad del estudio Multicéntrico
VII	Regular	Estudios caso-control	Apareamiento
VIII	Baja	Serías clínicas no controladas. Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, registros, bases de datos Comités de expertos, conferencia de consenso	
IX		Anécdotas o informes de casos	

* Calidad del estudio evaluada por protocolos específicos y condiciones de rigor científico. Adaptado de Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Bar) 1995; 105: 740-743. Tomado de Oliva (2001).

Dado que los **ensayos clínicos aleatorizados** son los estudios que proporcionan la evidencia científica de mejor calidad para decidir si un tratamiento es mejor que otro, siempre que se disponga de ese tipo de estudios se presentan los datos más relevantes de los mismos. En los casos en los que el número de ensayos clínicos aleatorizados sea pequeño se describirán en el texto los aspectos más relevantes de los mismos, y si fueran muchos o existieran meta-análisis de los mismos esa información se resumirá en forma de tablas de evidencia.

Un dato que da una idea acerca del interés y variedad de aspectos que están aún sin responder de manera clara y que se están analizando actualmente es que la base de datos sobre Ensayos Clínicos del National Cancer Institute de los EE.UU. tiene registrados 98 ensayos en marcha sobre los distintos tratamientos

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

del cáncer de próstata, y 463 estudios ya acabados. La inmensa mayoría de ellos son ensayos clínicos en fases I ó II, que analizan aspectos relacionados con la eficacia in vitro o la toxicidad y seguridad de las intervenciones.

Nosotros nos limitaremos aquí a recoger los datos de ensayos clínicos en fase III, esto es estudios que analizan el impacto clínico de distintas intervenciones en los pacientes.

En algunos casos se recoge en el texto información de estudios de tipo observacional, sean estudios de cohortes, casos y controles o series clínicas, bien porque no se disponga de información proveniente de ensayos clínicos aleatorizados o porque los estudios observacionales puedan aportar información sobre aspectos no abordados en los ensayos clínicos.

IV. Resultados, conclusiones y recomendaciones

4.- RESULTADOS

4.1 DETERMINACIÓN DEL ESTADIO Y GRADO HISTOLÓGICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Hoy en día se considera que los factores pronósticos principales de la evolución del cáncer de próstata son el estadio tumoral, el grado histológico y los niveles de PSA (Guilliland 1999).

El estadiaje correcto de la enfermedad neoplásica es la base fundamental para la posterior elección de la estrategia terapéutica adecuada y para homogeneizar criterios clínico-patológicos con la finalidad de tener casuísticas comparables.

Hay dos tipos de estadiaje, por un lado el **estadiaje anatomopatológico**, realizado tras la prostatectomía radical, con el análisis de la glándula y los especímenes ganglionares extirpados, y el **estadiaje clínico** realizado previamente a la posible operación.

El **estadiaje clínico** se basa en la realización del examen clínico y del tacto rectal, en la confirmación histopatológica del cáncer prostático, así como en la realización la determinación de marcadores PSA y en la ecografía transrectal. También pueden usarse la Resonancia Magnética o la Tomografía Axial Computerizada pero no son necesarias para la valoración de estadios iniciales, aunque junto a la radiografía torácica y al escáner óseo con radioisótopos son técnicas útiles en estadios avanzados para detectar metástasis (AUA 1995).

Una descripción detallada sobre las distintas técnicas diagnósticas del cáncer de próstata y su precisión y fiabilidad, así como de los programas de detección precoz pueden encontrarse en los trabajos de Selley (1997), Chamberlain (1997) y Schersten (1999).

El **estadiaje anatomopatológico** precisa del examen microscópico de todo el espécimen resecado, por lo que deberá de haberse realizado prostatectomía total y linfadenectomía, con la excepción de aquellos casos en que sea demostrable el estadio más alto sin la necesidad de cirugía radical.

Algunos autores han propuesto nuevos sistemas de clasificación de los estadios clínicos de la enfermedad que intentan incorporar la dimensión dinámica de la progresión de la enfermedad (Scher 2000). No obstante, para ser útiles es necesario que se analice con esos modelos la evolución de importantes números

Osteba 02-06

de pacientes para demostrar su capacidad de predicción de la evolución de la enfermedad.

En la actualidad para la clasificación del cáncer de próstata se utilizan principalmente los tres sistemas siguientes:

- la clasificación de Whitmore-Jewett
- la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), más conocida como clasificación TNM.
- la clasificación histológica de Gleason.

En los apartados siguientes se describe cada uno de ellos con más detalle.

4.1.1. La clasificación de Whitmore-Jewett

Whitmore creó en 1956 el primer sistema de clasificación, posteriormente modificado por Jewett en 1975, y que se usa fundamentalmente en los EE.UU. de América. Los distintos estadios de esa clasificación se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 2. Clasificación de Whitmore-Jewett

Estadio A: carcinoma incidental, hallazgo no sospechado previamente.
A.1: en 3 o menos chips de resección. En 5% o menos del peso total resecao, de 1 cc o menos de volumen, bien diferenciado.
A.2: multifocal o grado alto de indiferenciación.
A.3: sospechoso por elevación de marcadores (PSA).
Estadio B: confinado a glándula prostática.
B.1: afectación de un solo lóbulo < 1,5 cm.
B.2: afectación de un solo lóbulo > 1,5 cm.
B.3: afectación de ambos lóbulos.
Estadio C: localizado, pero extracapsular.
C.1: infiltración a través de la cápsula.
C.2: infiltración de cuello, trigono, vesículas seminales.
C.3: infiltración de órganos adyacentes.
Estadio D: carcinoma diseminado.
D.0: elevación de marcadores sugiriendo diseminación sin evidencia de metástasis.
D.1: afectación ganglionar limitada, por debajo del nivel de ilíacos.
D.2: afectación ganglionar masiva, por encima de ilíacos, o diseminación.
D.3: metástasis hormonorresistentes.

4.1.2. La clasificación TNM (1997)

Esta clasificación sólo se aplica a los adenocarcinomas. El carcinoma de células transicionales de próstata se clasifica como tumor uretral. Son válidas las

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

mismas clasificaciones para el estadio clínico, TNM, y para el estadio anatomopatológico, pT.pN.pM.

Tabla 3. La clasificación TNM del cáncer de próstata *

T: Tumor primario

Tx: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No existen signos de tumor primario.

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

T1a: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido reseado.

T1b: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor de 5% del tejido reseado.

T1c: Tumor identificado mediante punción biopsia o ecografía transrectal (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado).

T2: Tumor limitado a la próstata (un tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante punción biopsica, pero no palpable ni visible por técnicas de imagen, se clasifica como T1c)

T2a: Tumor que afecta a la mitad de un lóbulo o menos

T2b: Tumor que afecta a ambos lóbulos

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

T3a: Extensión extracapsular (uni o bilateral)

T3b: Tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).

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

Afectación ganglionar

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: No se demuestran metástasis ganglionares regionales

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Enfermedad metastásica

MX: Metástasis distante que no puede ser evaluada.

M0: No hay metástasis distante

M1: Metástasis distante

M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)

M1b: Hueso

M1c: Otra(s) localización(es)

* De Sobin (1999)

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor, que están localizados por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas primitivas e incluyen los ganglios pélvicos, hipogástricos, obturadores, ilíacos, periprostáticos y sacros. La lateralidad no afecta a la clasificación. La afectación de los ganglios linfáticos fuera de la pelvis verdadera se considera como metástasis distante.

Cuando aparece más de un sitio de metástasis debe considerarse la categoría más avanzada.

En la tabla siguiente pueden verse la correspondencia entre los distintos estadios de la clasificación TNM y la de Whitmore-Jewett.

Tabla 4. Comparación de la clasificación TNM y la de Whitmore-Jewett para el estadiaje del cáncer de próstata *

Clasificación TNM	Withmore-Jewett
T1	A
T1, T2	A1
T2, T3	A2
T2	B
T2a, T2b	B1
T2c	B2
T3	C
T3a, T3b	C1
T3c	C2
M y N	D

* De Selley (1997)

4.1.3. El sistema de grados y puntuación de Gleason

El sistema de grados de Gleason tiene en cuenta hasta qué punto las células tumorales están organizadas en estructuras glandulares reconocibles, basándose en el análisis histológico de muestras tumorales.

El sistema de Gleason reconoce 5 niveles de progresiva agresividad tumoral.

- Los tumores de **grado 1** consisten en glándulas pequeñas y uniformes con cambios nucleares mínimos.
- Los tumores de **grado 2** muestran acinis de tamaño medio, todavía separados por tejido estromal.
- Los tumores de **grado 3**, que son los que se encuentran más frecuentemente, muestran una variación marcada en el tamaño y organización glandular y generalmente infiltración del estroma y tejidos adyacentes.
- Los tumores de **grado 4** muestran una atipia citológica marcada con infiltración extensa.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

- Los tumores de **grado 5** se caracterizan por láminas de células tumorales indiferenciadas.

Debido a que los tumores de próstata son con frecuencia heterogéneos, los números de los dos grados prominentes son sumados para producir la **puntuación de Gleason**.

Esta puntuación de Gleason proporciona una útil información pronóstica. Puntuaciones mayores de 6 están asociadas con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, un potencial metastático aumentado y una supervivencia disminuida, como puede verse en la tabla siguiente.

Tabla 5. Puntuación de Gleason y Probabilidad de progresión *

Puntuación de Gleason	Características histológicas	Probabilidad de progresión local a los 10 años
< 4	Bien diferenciado	25%
5-7	Moderadamente diferenciado	50%
> 7	Pobremente diferenciado	75%

*Tomado de Kirby (1998)

4.1.4. La fiabilidad del estadiaje del cáncer de próstata

La habilidad para determinar de manera precisa el estadio y el grado del cáncer de próstata es de vital importancia para el pronóstico y la elección de las opciones de tratamiento adecuadas. Sin embargo las opciones de estadiaje y graduación actuales no siempre proporcionan una evaluación precisa.

Además debe tenerse en cuenta que la estimación del grado del tumor está sujeta a problemas de subjetividad que pueden conllevar importantes diferencias entre distintos observadores, a errores en la toma de muestras y a la falta de un sistema de estadiaje aceptado universalmente.

La comparación entre el estadiaje clínico, realizado antes de la operación quirúrgica, y el estadiaje anatomopatológico de los especímenes obtenidos en la cirugía, considerado este último como el verdadero, ha servido para constatar que el estadiaje clínico infravalora en numerosas ocasiones el estadio real, comprobado histo-patológicamente.

Varios estudios muestran que la infraestimación del estadiaje se produce en el 36-65% de hombres con enfermedad clínica localizada, esto es en estadios T1 y T2, (Hricak 1987; Engeler 1992; Pedersen 1993; Partin 1993; Levran 1995) con tasas del 63% de extensión extracapsular, del 23% de márgenes quirúrgicos positivos y un 8% de nódulos linfáticos afectados (Rosen 1992).

Se han encontrado dificultades especiales en la identificación del estadio A [T1] (Voges 1992). En unas series clínicas de afectados con estadio clínico A [T1] a los que realizaron prostatectomía radical los estudios histológicos encontraban que entre el 10% y el 30% tenían enfermedad extracapsular (Rosen 1992; Zincke 1991). Sohayda (2000) encontraba extensión extracapsular en el 35 % de pacientes T1 y T2 a los que realizan prostatectomía.

En el estudio de seguimiento con mayor número de pacientes, el Prostate Cancer Outcomes Study el 47% de los pacientes a los que se realizó prostatectomía presentaban extensión extraprostática del tumor (Gilliland 1999).

Incluso los métodos de diagnóstico por ultrasonidos tienden a infraestimar el volumen del tumor (Resnick 1992). Las estimaciones respecto a qué es un volumen tumoral significativo en términos de riesgo de progresión estarían en un rango desde 1,4 cm a 0,5 cm (McNeal 1990).

Partin (2001) ha desarrollado unos nomogramas para estimar la probabilidad de que el tumor esté confinado a la glándula prostática o se haya extendido fuera ella y las vesículas seminales o los ganglios estén afectados, a partir de datos como el nivel de PSA, el estadio clínico y el grado de Gleason.

4.1.5. Los factores pronósticos

En la medida en que se disponga de indicadores pronósticos fiables del cáncer de próstata se posibilitará y facilitará la selección de la terapia más apropiada para cada caso, teniendo en cuenta el posible comportamiento futuro de un determinado tumor.

Tradicionalmente el mejor indicador disponible es el grado de Gleason, que tiene en cuenta las características histológicas de la biopsia.

Aunque el grado del tumor, su volumen y su pliodia están correlacionados con la probabilidad de metástasis, esas correlaciones no proporcionan una predicción fiable (Selley 1997; Chamberlain 1977).

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Diversos investigadores han correlacionado los niveles de PSA con el resultado esperable del tratamiento, y mostraban como a mayor nivel de PSA pretratamiento era mayor la probabilidad de extensión extraprostática, de afectación de las vesículas seminales y de los ganglios linfáticos o de aparición de metástasis distantes (Zietman 1994; Kuban 1995; Seaman 1994; Partin 1990; Blackwell 1994; Zagars 1993; Gilliland 1999).

Vicini (1997) realizó una revisión sobre las alternativas de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata en estadios iniciales, en estudios en los que se había usado la determinación de niveles séricos de PSA para estratificar los pacientes, y concluía que los niveles pre-tratamiento de PSA solos no son buen indicador para optar por una u otra opción terapéutica.

En la actualidad se están desarrollando indicadores de la actividad angiográfica que son prometedores, dado que el cáncer metastático solo puede desarrollarse y crecer más allá de un cierto tamaño si tiene un adecuado aporte sanguíneo, lo que requiere del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Esas áreas de angiogénesis pueden ser ahora evaluadas y adjudicar un valor de Densidad Vascular Media. Otros indicadores de progresión tumoral son la pérdida de moléculas de adhesión celular, tales como la E-cadherina, que parece ser anti-metastásica.

Los distintos marcadores del potencial maligno del cáncer de próstata y que están actualmente siendo investigados son los siguientes:

- Grado
- Estadio clínico
- Estadio anatómo-patológico
- Volumen del tumor
- PSA (Antígeno Prostático Específico)
- DNA ploidia
- Morfometría nuclear
- Neovascularidad
- Oncogenes
- Genes de supresión tumoral
- Marcadores invasivos (catepsina, colagenasa)
- Marcadores de adherencia celular
- Membrana base (colágeno)
- Factores de crecimiento
- Receptores de factores de crecimiento

Con la información disponible actualmente parece que el grado histológico es el mejor predictor de la progresión del tumor (ACR 2000).

Dado que la mayoría de los cánceres de próstata son de crecimiento lento un área de investigación prioritaria es la identificación de más factores pronósticos que identifiquen aquellos tumores con alta probabilidad de que tengan un comportamiento más agresivo, invadiendo áreas extraprostáticas, y requieran por tanto un tratamiento activo. Se evitaría así el uso de tratamientos innecesarios en los casos en los que no ponen en peligro la vida del paciente.

4.2. ELEMENTOS A TENER EN CUENTA A LA HORA DE DECIDIR EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El abordaje terapéutico del cáncer de próstata es un área en constante evolución y en el que existe una variedad de opciones terapéuticas muy amplia. Además las opciones posibles de tratamiento del cáncer de próstata aumentan día a día, debido a la constante introducción de nuevas técnicas y tratamientos, a veces a título experimental y a veces directamente a la práctica clínica, sin una evaluación rigurosa, circunstancia que complica de manera importante la toma de decisiones.

A la hora de evaluar la efectividad y seguridad de las distintas opciones disponibles para el abordaje del cáncer de próstata, los resultados más relevantes a tener en cuenta son principalmente:

- la supervivencia general,
- la supervivencia libre de enfermedad,
- los efectos secundarios de los distintos tratamientos,
- la calidad de vida de los pacientes.

Lo deseable sería disponer de Ensayos Clínicos Aleatorizados que compararan las distintas opciones para distintos grupos de pacientes.

Los ensayos clínicos aleatorizados son los únicos estudios que minimizan la posibilidad de que las diferencias encontradas entre los tratamientos comparados se deban a diferencias en la selección de los pacientes para uno u otro tipo de tratamiento. Por ello se consideran los estudios de mayor fiabilidad para determinar si existen ventajas de una opción frente a otra.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

No obstante, debe tenerse en cuenta que en general los ensayos clínicos aleatorizados suelen realizarse en centros de excelencia y con profesionales expertos en las intervenciones que se comparan. Esos resultados no siempre son directamente trasladables a otros medios diferentes a los del estudio.

Es un problema que se agrava en nuestro caso dado que algunas de las posibles intervenciones, como la cirugía o la radioterapia, a diferencia de un tratamiento farmacológico, no se pueden considerar estandarizadas, y los resultados están muy mediatizados por la pericia individual y la experiencia previa de cada cirujano o radioterapeuta concreto.

Por ello la discusión que se aborda en los siguientes apartados puede ayudar a arrojar luz sobre el impacto potencial de las distintas opciones, pero la decisión concreta en cada paciente y centro sanitario debe lógicamente tener muy en cuenta los resultados concretos de la utilización de las distintas opciones (cirugía y/o radioterapia) en los pacientes atendidos en ese centro.

Dado que el pronóstico y repercusiones clínicas y de calidad de vida son diferentes según el estadio en el momento del diagnóstico inicial, lógicamente debe clarificarse cuál o cuáles son las opciones disponibles para cada estadio.

El estadio del cáncer (Gleason y TNM), unido a las mediciones de PSA, el análisis de la comorbilidad y la estimación de la esperanza de vida del paciente serán, junto a las preferencias del paciente, los elementos básicos para la decisión terapéutica.

Distintas asociaciones profesionales o científicas del área de la urología o de la oncología recomiendan el uso de terapias con intención curativa, como la cirugía o la radioterapia, preferentemente en los pacientes cuya esperanza de vida sea de al menos 10 años.

En la tabla siguiente se recogen los datos de esperanza de vida de los varones de la Comunidad autónoma del país vasco (C.A.P.V.) para distintas edades. En ella se puede ver, por ejemplo, que los varones de 74 años tienen como media una esperanza de vida de 9,93 años, prácticamente 10 años.

No disponemos de datos acerca de la esperanza de vida en pacientes con otras patologías severas, como por ejemplo cardiopatías, broncopatías u otros cánceres.

Esa información sería de gran utilidad para ayudar en la decisión de si tratar o no activamente a una persona de una determinada edad.

Tabla 6. Esperanza de vida de los varones de la C.A.P.V. Por edad. *

Edad en años	Esperanza de vida	Edad en años	Esperanza de vida	Edad en años	Esperanza de vida
41	35,93	61	18,86	81	6,44
42	35,04	62	18,08	82	6,03
43	34,16	63	17,32	83	5,63
44	33,28	64	16,57	84	5,26
45	32,39	65	15,83	85	4,91
46	31,51	66	15,10	86	4,57
47	30,63	67	14,40	87	4,26
48	29,76	68	13,71	88	3,97
49	28,89	69	13,03	89	3,69
50	28,02	70	12,38	90	3,43
51	27,15	71	11,74	91	3,19
52	26,29	72	11,12	92	2,97
53	25,44	73	10,52	93	2,76
54	24,59	74	9,93	94	2,57
55	23,75	75	9,37	95	2,40
56	22,91	76	8,83	96	2,24
57	22,08	77	8,31	97	2,10
58	21,26	78	7,81	98	1,99
59	20,45	79	7,34	99	1,90
60	19,65	80	6,88	100	1,85

*: Fuente Eustat. I.D. 1995-1996

En los siguientes apartados se analizará la evidencia científica disponible acerca de las opciones disponibles para el abordaje del cáncer de próstata en cada uno de los distintos estadios clínicos.

Junto a la información sobre la efectividad de las distintas intervenciones deben ser tenidas en cuenta las preferencias de los pacientes, dado que las intervenciones curativas, como por ejemplo la cirugía y la radioterapia, implican un riesgo de efectos secundarios como la incontinencia urinaria o la impotencia, que deben ser conocidos y valorados por los pacientes.

Junto a ello, en los casos en los que las alternativas terapéuticas puedan tener similares resultados clínicos, deben también tenerse en cuenta los aspectos de tipo económico relacionados con el coste de los distintos tratamientos.

4.3. EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO.

Se consideran cánceres de próstata localizados los tumores en estadios T1 o T2, esto es con el tumor confinado dentro de la glándula prostática, sin metástasis ganglionares ni en otros órganos.

La mayoría de los cánceres de próstata diagnosticados se encuentran en este estadio y la proporción que suponen del total de los nuevos casos diagnosticados sigue. Se consideran cánceres de próstata localizados los tumores en estadios T1 o T2, esto es con el tumor confinado dentro de la glándula prostática, sin metástasis ganglionares ni en otros órganos.

La mayoría de los cánceres de próstata diagnosticados se encuentran en este estadio y la proporción que suponen del total de los nuevos casos diagnosticados sigue aumentando debido al incremento del uso de las pruebas de PSA en varones sin ninguna sintomatología. En la C.A.P.V. los tumores en estadio clínico localizado suponen en torno a los dos tercios del total. En los EE.UU. de América cerca del 90% de los nuevos casos detectados son carcinomas clínicamente localizados en la glándula prostática (Potosky 2000).

En los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado existen dos grandes decisiones a hacer. La primera es si tratar o no tratar el cáncer, y la segunda, en caso de decidir tratar el cáncer, qué tratamiento elegir.

Las opciones ante un cáncer de próstata localizado son las siguientes:

► **vigilancia expectante**

► **tratamiento activo**

- **prostatectomía** radical, bien retropúbica o perineal
- **radioterapia**, bien externa o intersticial (braquiterapia)

► **opciones en investigación:**

- crioterapia
- ultrasonidos focalizados de alta intensidad
- terapia con láser

4.3.1 Cáncer de próstata localizado: tratar o no tratar, ésa es la primera cuestión

Aunque existe la posibilidad de plantearse la opción de no hacer nada en un paciente hasta que desarrolle síntomas, tales como la obstrucción urinaria o dolor secundario a metástasis, esto es ni siquiera realizarle análisis de seguimiento del PSA, parece ser práctica más habitual realizar la que se denomina vigilancia expectante, con un seguimiento más activo, realizándose pruebas o mediciones periódicas de la PSA, tacto rectal o ecografías transrectales.

Con esta opción se trata de dejar que la enfermedad siga su curso natural y no se interviene a no ser que aparezca patología asociada al cáncer. Cuando aparecen síntomas normalmente se administran tratamientos hormonales, con finalidad paliativa.

La opción de vigilancia expectante tiene su fundamento en varias circunstancias:

- la constatación de que muchos de las personas que tienen cáncer de próstata no mueren por esa causa y tienen una calidad de vida aceptable;
- existe un riesgo no despreciable de efectos secundarios relevantes de los tratamientos, como la incontinencia urinaria y/o la impotencia;
- hay pacientes que además tienen otras patologías serias y las intervenciones pueden estar contraindicadas en ellos;
- la esperanza de vida en algunos pacientes cuando se detecta el cáncer de próstata no es muy alta.

La opción de vigilancia expectante parece haber tenido importante predicamento en los países nórdicos europeos y son estudios basados en pacientes de esos países los que básicamente proporcionan la información más completa sobre la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y que decidieron no someterse a tratamiento activo con prostatectomía o radioterapia.

4.3.2. Comparaciones entre opciones de tratamiento activo y vigilancia expectante

4.3.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados

Solo hemos encontrado dos ensayos clínicos aleatorizados, ya finalizados, que comparen la opción vigilancia expectante frente a un tratamiento activo en pacientes con cáncer de próstata localizado.

El **ensayo clínico aleatorizado** del VACURG – Veterans Administration Co-operative Urological Research Group, (Graversen 1990; Iversen 1995; Madsen 1988), comparaba la **prostatectomía con fármaco placebo frente a placebo solo**. 142 pacientes con estadios T1 o T2 fueron aleatorizados a ambas opciones, pero el 27% fueron excluidos porque rechazaron el tratamiento o estaban mal clasificados o por otras violaciones del protocolo del estudio. Los resultados que medían eran el tiempo de progresión de la enfermedad y la supervivencia total. El tiempo de progresión de la enfermedad era definido como el tiempo de aparición de la primera metástasis, el tiempo del primer aumento de la fosfatasa ácida prostática a 2.0 KAU o la muerte por cáncer de próstata. A los 15 años de iniciarse el estudio disponían de datos de supervivencia de 95 pacientes.

Tras una mediana de 7 años de seguimiento, 14% de los pacientes sufrieron progresión de la enfermedad, siete en el grupo de prostatectomía (seis de ellos con metástasis) y nueve en el grupo placebo (tres con metástasis).

Las curvas de supervivencia tanto de los pacientes en estadio 1 como 2, como acumulando pacientes de ambos estadios, no mostraban diferencias significativas entre los pacientes tratados con prostatectomía o con solo placebo, ni con las curvas de supervivencia de referencia de la población masculina general. Iversen (1995) publica los datos de 23 años de seguimiento del mismo grupo de pacientes anterior y confirma los resultados a 15 años.

Justo antes de publicar el presente informe se han publicado los resultados del Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4 (Holmberg 2002), donde se compara la prostatectomía radical frente a la vigilancia expectante en el tratamiento del cáncer de próstata en 695 hombres con cáncer de próstata en estadios T1b, T1c o T2. La mediana de seguimiento fue de 6,2 años y evaluaron el impacto de cada opción en relación a la mortalidad específica por cáncer de

próstata, la mortalidad general, el tiempo de supervivencia libre de metástasis y la progresión local.

Se produjeron 62 muertes en el grupo de observación por 53 en el grupo de operado, resultado no significativo estadísticamente ($p=0,31$). Ocurrieron 31 muertes por cáncer de próstata en el grupo no tratado frente a 16 en el grupo operado; ese resultado sí era significativo estadísticamente (riesgo relativo 0,50, IC 95%: 0,27-0,91; $p=0,02$). Por otra parte los hombres aleatorizados a cirugía tuvieron un riesgo relativo más bajo de metástasis distantes que los asignados a vigilancia expectante (RR=0,63; IC 95%: 0,41-0,96).

Concluyen los autores que la prostatectomía radical reduce significativamente la mortalidad específica por cáncer de próstata pero que no hay diferencias entre ambas opciones en lo referente a la supervivencia absoluta.

El mismo grupo publica en otro artículo los resultados relacionados con aspectos de calidad de vida (Steineck 2002). Encuentran que eran más frecuentes en los operados la impotencia (80% frente a 45%) y la incontinencia urinarias (49% frente a 21%). Por otro lado la obstrucción urinaria, con chorro urinario débil, era menos frecuente entre los operados (28% frente a 44%). Otros aspectos evaluados como la función intestinal, ansiedad, depresión bienestar y calidad de vida subjetiva eran similares entre ambos grupos.

Hay en marcha varios ensayos clínicos aleatorizados que estudiarán las distintas opciones de frente al cáncer localizado. Dos de los estudios compararán la vigilancia expectante frente a la prostatectomía: el PIVOT americano (Wilt 1997) y el sueco (Norlen 1994). Otro estudio británico financiado por el Medical Research Council (MRC 1994) además de esas dos opciones estudiará también la opción de la radioterapia. Algunos de esos estudios están aún en fase de reclutamiento, y dado que se necesitan periodos largos de seguimiento de los pacientes, en general superiores a 10 años, los resultados de los mismos no estarán disponibles hasta entonces, particularmente en lo referente a la supervivencia de los pacientes.

Mientras tanto nos encontramos en una situación en la que no se va a disponer de evidencia de buena calidad. La fuerza de la evidencia proporcionada por la mayoría de los estudios disponibles, series clínicas, se clasificaría como baja en general (Ver tabla 1), circunstancia que de entrada quita fuerza a cualquier posible recomendación que se hiciera basándose en ellos.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Además se suma el problema de que muchos de los estudios disponibles analizan el impacto de técnicas que han evolucionado de manera significativa mejorando los resultados en relación sobre todo a los efectos secundarios de los tratamientos, como se constata en un estudio patrocinado por la American Urological Association (Thompson 1999), mejora que se ha producido incluso pese a que ha crecido a la vez la edad media de los pacientes tratados.

Así, por ejemplo, las técnicas de cirugía han evolucionado, habiéndose incrementado el uso de técnicas menos invasivas y las mejoras en la conservación de nervios parecen estar dando como resultado la disminución de la frecuencia de aparición de algunos de los efectos secundarios más relevantes, como la incontinencia o la impotencia.

Asimismo las técnicas radioterápicas y la planificación de las mismas han evolucionado, siendo cada vez más precisas y con menores efectos secundarios.

Así pues a falta de evidencia concluyente la decisión de si tratar o no a un paciente o qué tratamiento utilizar, deberá ser tomada en base a información proveniente fundamentalmente de series clínicas, series que muestran una gran diversidad de criterios de inclusión de pacientes o de clasificación de los mismos, lo que dificulta la posible comparación entre estudios y la integración de los resultados de distintos estudios.

4.3.2.2. Comparaciones entre opciones: análisis de registros de datos

Hay un estudio, el de Lu-Yao (1997), que analizó los datos de supervivencia en 59.876 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y de edades entre 50 y 79 años de distintos estados de EE.UU., recogidos de los registros del Programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results). De los 17.723 con puntuación de Gleason 2 a 4, el 22,9% habían sido tratados con radioterapia, el 21,8% con prostatectomía y el 55,3% con vigilancia. De los 28.424 casos con Gleason de 5 a 7, el 50,3% habían sido tratados con prostatectomía, el 27,9 % con radioterapia y el 21,85% con vigilancia. De los 9.965 casos con Gleason de 8 a 10, el 51,5 % habían sido tratados con prostatectomía, el 26, 1% con radioterapia y el 22,4 con vigilancia.

A los diez años la supervivencia específica por cáncer de próstata era:

- en pacientes con Gleason de 2 a 4, del 94% (IC.95%: 91-95) en tratados con prostatectomía, del 90% (IC.95%: 87-92) en tratados con radioterapia, y del 93% (IC.95%: 91-94) en tratados con vigilancia;

Osteba 02-06

- en pacientes con Gleason de 5 a 7, del 87% (IC. 95%: 85-89) en tratados con prostatectomía, del 76% (IC.95%: 72-79) en tratados con radioterapia, y del 77% (IC.95%: 74-80) en tratados con vigilancia;
- en pacientes con Gleason de 8 a 10, del 67% (IC.95%: 62-71) en tratados con prostatectomía, del 53% (IC.95%: 47-58) en tratados radioterapia, y del 45% (IC.95%: 40-51) en tratados con vigilancia.

Lu-Yao (1997) encuentra que aunque los resultados del análisis por intención de tratar y por tratamiento realizado daban similares resultados para los pacientes tratados con radioterapia o vigilancia, la supervivencia específica tras prostatectomía a los 10 años difería sustancialmente al analizar por intención de tratar, 83% (IC.95%: 81-84), versus 98% (IC.95%: 87-91). Interpreta que los estudios previos que no realizaban análisis por intención de tratar sobreestimaban los beneficios de la prostatectomía. En cualquier caso los autores manifestaban que no dispusieron de datos para ajustar por distintas variables, por lo que consideraban que con sus datos no se podían sacar conclusiones definitivas sobre la eficacia de las distintas opciones.

4.3.2.3. Series clínicas sobre la vigilancia expectante en el cáncer de próstata localizado

Aunque las series de pacientes no son una buena fuente para comparar tratamientos entre sí, son, no obstante, una buena fuente de datos acerca de la evolución natural del cáncer de próstata en el caso de aquellos pacientes a los que no se les ha realizado un tratamiento con intención curativa y aportan información relevante para la decisión de tratar o no.

Dado que no hemos encontrado estudios publicados de ese tipo en pacientes de la C.A.P.V. o de zonas cercanas, a continuación se reproducen aquí los resultados encontrados en varios estudios realizados en otros países.

El estudio danés de Brasso (1999) estudia la mortalidad en 2.570 pacientes diagnosticados de cáncer localizado de próstata, que eran considerados candidatos para tratamiento curativo, pero fueron abordados con vigilancia expectante. Los datos proveían del registro de cáncer de los años 1943 a 1986, con datos de 30.808 pacientes con cáncer de próstata, y se centra en los 2.750 pacientes que sobrevivieron 10 ó más años, dado que uno de los criterios usados para proponer el tratamiento activo suele ser que los pacientes tengan una expectativa de vida mayor de 10 años. Analizaron la mortalidad y las causas de muerte estratificando por estadio, edad y tiempo de diagnóstico. El

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

exceso de mortalidad fue calculado comparando con las tablas de expectativa de vida de la población general.

Brasso (1999) encontraba un exceso de mortalidad, atribuible al cáncer de próstata, con un ratio de mortalidad estandarizada de 1,58 (I.C. 95% de 1,51 a 1,65). Las variables que más influían en ese resultado eran la edad temprana al diagnóstico y el estadio clínico avanzado. En conjunto el 42,7% de los pacientes que murieron tuvieron el cáncer de próstata como causa directa de la muerte y en el 19,1% ese cáncer era una causa contributiva de la muerte del paciente. En los pacientes que tenían de 55 a 74 años de edad en el momento del diagnóstico y que tenían cáncer localizado, el riesgo anual de muerte por cáncer de próstata era del 15%. En esos pacientes con cáncer localizado la supervivencia específica con cáncer de próstata era del 61,2% a los 10 años y del 40,4% a los 20 años.

Un estudio sueco similar al anterior (Sandblom 2000), basado en datos de los registros de cáncer sobre 813 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado inicialmente no tratados, analiza la supervivencia a largo plazo y los factores de riesgo de muerte por ese cáncer. A los 10, 15 y 20 años tras el diagnóstico las tasas de supervivencia específicas por ese cáncer eran del 85% (IC 95%: 79-91%), 80,0% (IC 95%: 72,5-87,5%) y 62,6% (IC 95%: 43-82%), respectivamente. Los factores de riesgo asociados a un aumento del riesgo de muerte por cáncer de próstata eran: edad de 70 años o más, estadio avanzado y baja diferenciación. La tasa de supervivencia específica por cáncer de próstata a los 10 años, en esos pacientes tratados con vigilancia expectante, era del 90% (IC 95%: 84-97%) para los pacientes con tumores de grado 1, del 74% (IC 95%: 60-89%) para los de grado 2 y del 59% (IC 95%: 29-90%) para los de grado 3. El grado del tumor era el factor con mayor influencia sobre la supervivencia.

Albertsen (1998) analizaba la probabilidad de morir por el cáncer de próstata clínicamente localizado en 767 pacientes de 55 a 74 años en el momento del diagnóstico, que no fueron tratados ni con prostatectomía ni radioterapia o lo fueron con tratamiento hormonal inmediato o posterior. Los datos provenían del registro de cáncer de Connecticut y eran pacientes diagnosticados de cáncer clínicamente localizado entre 1971 a 1984, sin cánceres concomitantes y que habían sobrevivido más de 6 meses tras el diagnóstico. Analizaron el estado vital de cada paciente en marzo de 1.999, y por todos los pacientes que habían fallecido localizaron los certificados de defunción para recoger la causa de muerte, sí como los datos de la historia clínica en el momento del diagnóstico, recogiendo el grado histológico y otras variables clínicas.

Los pacientes con tumores con puntuaciones de Gleason de 2 a 4, 5, 6, 7, y 8 a 10 tenían unas probabilidades de morir por cáncer de próstata, a los 15 años del diagnóstico, del 11%, 18% a 30%, 42% a 70%, y 60% a 87% respectivamente, dependiendo de su edad al diagnóstico.

Aus (1995) analizó en un grupo de 514 pacientes suecos con cáncer de próstata no metastásico, incluyendo pacientes en estadio T3, y que recibieron tratamiento hormonal tras el diagnóstico o tratamiento diferido al aparecer patología. En el conjunto de pacientes con estadio M0 al diagnóstico la tasa de mortalidad por cáncer de próstata era del 50%. Entre aquellos pacientes que eran menores de 65 años en el momento del diagnóstico, el 75 % murieron por causa del cáncer de próstata (Walsh 1997).

Chodak (1994) realizó un análisis agregado de 828 casos inicialmente no tratados de cáncer de próstata clínicamente localizado, con datos de dos cohortes de Suecia (Johanson 1989; Johanson 1992; Johanson 1994; Adolfson 1992), dos cohortes de EE UU (Whitmore 1991; Jones 1992) una de Israel (Moskovitz 1987) y una de Gran Bretaña (Goodman 1988). La supervivencia específica por enfermedad después de 10 años era del 87% en 492 pacientes con tumor grado 1, del 87% en 265 pacientes con grado tumoral 2 y del 34% en 63 pacientes con un tumor grado 3. El correspondiente porcentaje estimado de supervivencia libre de metástasis era del 81%, del 58% y del 26% respectivamente. El análisis multivariante mostró que los factores que influían en la supervivencia específica por enfermedad eran el grado tumoral 3 y la procedencia de Israel.

También se ha estudiado el curso del cáncer de próstata en pacientes donde se ha detectado un **cáncer fortuito tras cirugía de próstata secundaria a hiperplasia benigna** (Johanson 1992; Sheldon 1980; Beynon 1983; Blute 1986). Scherten (1999) estima un riesgo de progresión tumoral del 5% a los cinco años en tumores pequeños con menos de un 5% de cáncer en la muestra quirúrgica, del 15% al 20% después de 10 años, y del 25% al 35% después de 15 años. Menos del 10% de estos pacientes morirán de cáncer de próstata. Si el volumen tumoral es mayor del 5% en la muestra quirúrgica, el riesgo de muerte por cáncer de próstata es substancialmente más alto (Johanson 1992).

4.3.2.4. A modo de discusión y conclusión sobre el papel de la vigilancia expectante en el cáncer de próstata localizado

Se ha visto que no hay ensayos clínicos de buena calidad y un número alto de pacientes que analicen la efectividad de la vigilancia expectante comparada con

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

las opciones curativas. El único ensayo clínico aleatorizado publicado hasta ahora, con bajo número de pacientes y anterior a la introducción de la medición del PSA, no encontró que la opción de prostatectomía más placebo proporcionara una mayor supervivencia a los pacientes con cánceres en estadio clínico localizado frente a los tratados solo con placebo.

La mayoría de los estudios de tipo observacional reflejan una mortalidad relativamente baja del cáncer de próstata en estadios localizados.

Los resultados de esos estudios nos muestran que generalmente el cáncer de próstata crece lentamente y que muchos hombres con esta enfermedad nunca experimentarán problemas serios derivados de ella, puesto que no vivirán lo suficiente para que el cáncer alcance un nivel de importancia clínica.

No obstante distintos estudios de tipo observacional encuentran una mayor mortalidad específica por cáncer de próstata en pacientes no tratados de manera activa con prostatectomía o radioterapia.

El grado de diferenciación tumoral aparece como un indicador pronóstico de la progresión tumoral, del desarrollo de metástasis y de la mortalidad de la enfermedad.

En el siguiente recuadro se avanza las conclusiones y recomendaciones acerca del posible papel de la vigilancia expectante en el abordaje del cáncer de próstata localizado.

La vigilancia expectante en el cáncer de próstata clínicamente localizado

Consideramos que la vigilancia expectante es una opción aceptable al igual que las intervenciones curativas, y que debe por lo tanto ser explicada como opción a los pacientes, en particular en aquellos pacientes con edades avanzadas, mayores de 74 años, o algo más jóvenes incluso, si tienen tumores de pequeño volumen, bien diferenciados (grado de Gleason 2 a 4), niveles de PSA menores de 10 ng/ml, y en especial cuando padezcan otras patologías serias que puedan conllevar una corta esperanza de vida. Esos pacientes pueden ser revisados periódicamente, midiendo los niveles de PSA o por medio de tactos rectales.

4.3.3. Efectividad y seguridad de los tratamientos activos en el cáncer de próstata localizado

En las opciones de **tratamiento activo** el objetivo es la curación del cáncer, eliminando el tumor para prevenir la muerte por el mismo y evitar la afectación de otros órganos.

Para conseguir ese objetivo la selección de pacientes es fundamental. Idealmente los pacientes debieran tener una esperanza de vida de por lo menos 10 años, ya que con frecuencia las personas con cáncer de próstata localizado no sufren morbilidad significativa relacionada con esta patología durante muchos años tras el diagnóstico y debido a que el tratamiento curativo puede ocasionar efectos secundarios relevantes.

Las opciones más habituales de tratamiento con intención curativa en el cáncer de próstata localizado son las dos siguientes:

- la prostatectomía radical, bien retropúbica o perineal
- la radioterapia, bien externa, conformal o intersticial (braquiterapia)

Asimismo existen otras opciones menos extendidas que suelen considerarse opciones en investigación:

- Crioterapia
- Ultrasonidos focalizados de alta intensidad
- Terapia con láser

4.3.3.1. Ensayos clínicos aleatorizados que comparan la prostatectomía frente a la radioterapia

Hemos encontrado un único ensayo clínico aleatorizado ya finalizado, el estudio de Paulson (1982), que comparaba la **prostatectomía frente a la radioterapia** en varones con estadios T1/T2.

El número de pacientes reclutado era bajo (97), siendo la aleatorización desigual (56 asignados a radioterapia y 41 a cirugía) y no realizaban un análisis por intención de tratar. Durante el periodo de seguimiento el 10% de los tratados con cirugía y el 30% de los tratados con radioterapia sufrieron una recurrencia del cáncer. El estudio no evaluaba el impacto a largo plazo, centrándose en el fallo del tratamiento, fue previo a la introducción de las pruebas del PSA y no se

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

utilizó el tacto rectal para evaluar el fallo del tratamiento por lo que recurrencias locales pudieron no detectarse.

Tanto este estudio como el ya comentado del Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (Graversen 1990; Iversen 1995; Madsen 1988), que comparaba la prostatectomía con placebo oral frente a placebo oral solo, fueron realizados en periodos anteriores a la introducción de la medición de la PSA pretratamiento. El nivel de PSA pretratamiento se considera hoy en día como uno de los predictores más importantes del resultado de las distintas intervenciones (Vicini 1997).

Fuera de los ensayos clínicos aleatorizados no se puede garantizar que los criterios de selección de los pacientes para una u otra opción sean iguales.

Como comenta Hanks (2000), no se dispone de grupos verdaderamente comparables, dado que en general los pacientes a los que se les realiza una prostatectomía o braquiterapia, suelen ser más jóvenes, con estadios más bajos y menos comorbilidad. Los pacientes tratados con radioterapia externa suelen en general ser pacientes más mayores, con comorbilidad o estadios más avanzados.

Esas circunstancias deben tenerse en cuenta al considerar los estudios no aleatorizados que se comentan en los apartados siguientes.

Hoy en día los niveles de PSA se consideran un elemento clave tanto a la hora de decidir una opción terapéutica como a la hora de valorar el impacto de una intervención en pacientes con cáncer de próstata.

Vicini (1997) realizó una revisión de estudios que analizaran el efecto de las distintas formas de radioterapia, y que recogieran datos de PSA previo al tratamiento, para estratificar los pacientes y evaluar el efecto bioquímico del tratamiento. Encontró entonces solo 20 estudios que lo hubieran recogido y además constataba que las definiciones de control bioquímico de la enfermedad eran muy variables de centro a centro, circunstancia que conlleva importantes problemas a la hora de evaluar la eficacia de los tratamientos.

Vicini (1997) señala como ejemplo un estudio suyo donde analizaban el efecto de la radioterapia externa en esos pacientes, y como si variaban los criterios de control bioquímico, utilizando los de distintas instituciones, encontraban diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, diferencias atribuibles únicamente a la definición de éxito utilizada. Concluye que es

necesario que se utilicen definiciones estandarizadas tanto del estadio de la enfermedad (combinando criterios clínicos, patológicos y bioquímicos) como una definición común del éxito bioquímico del tratamiento. Solo así podremos comparar resultados de distintos estudios.

4.3.3.2. Estudios de cohortes que comparan la prostatectomía frente a la radioterapia

Solo hemos encontrado un estudio de cohorte de buena calidad metodológica, el Prostate Cancer Outcomes Study, con datos de una muestra amplia de pacientes, que constituye hoy por hoy la información más fiable para poder comparar los resultados (medidos por ahora en relación a los efectos secundarios de los tratamientos) entre la **prostatectomía** y la **radioterapia externa**, por lo que nos detendremos a explicar algunas de sus características con detalle.

El Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS)

El Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS), estudio patrocinado por el National Cancer Institute de los EE.UU., comenzó en 1994 reclutando pacientes diagnosticados entre octubre de 1994 y octubre de 1995, con el objetivo de obtener datos de seguimiento de cohortes de pacientes con cáncer de próstata localizado que optaron por ser tratados con **prostatectomía** o con **radioterapia externa**.

Recientemente han publicado datos acerca de los efectos secundarios en pacientes tratados en centros de distintos estados de ese país (Potosky 2000). Localizaron 11.137 casos de cáncer de próstata localizado, de los que sacaron una muestra de 5.672 pacientes, de los cuales 3.533 participaron en el estudio PCOS completando cuestionarios a diversos periodos de tiempo. De ellos descartaron los menores de 55 años y los mayores de 74 dado que la radioterapia era muy infrecuente en menores de 55 años (solo el 8%) y la prostatectomía era también muy rara en pacientes mayores de 74 años (solo el 7%). Tras excluir los pacientes que no tenían enfermedad local, que los datos eran incompletos o que el tratamiento no había sido radioterapia externa o prostatectomía se quedaron con un grupo de 1.591 pacientes de 55 a 74 años con cáncer de próstata clínicamente localizado que habían recibido prostatectomía, 1.156 pacientes, o radioterapia externa, 435, como terapia primaria en un periodo de menos de un año a partir del diagnóstico inicial.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Los pacientes contestaron a los 6, 12 y 24 meses del diagnóstico a un cuestionario que incluía medidas de calidad de vida específicas para el cáncer de próstata y generales. La parte específica abordaba aspectos relacionados con seis escalas. Cada una de las tres áreas cubiertas (urinaria, intestinal y sexual) utilizaban dos escalas separadas, una relacionada con la función y otra con la preocupación o percepción por el paciente. La escala de la función de incontinencia urinaria contenía cuatro ítems: control urinario, frecuencia de goteos, uso de pañales y frecuencia urinaria. La escala de la función intestinal incluía cinco ítems: diarrea, urgencia, dolor, hemorroides y sequedad rectal. La escala de función sexual incluía cuatro ítems: interés o libido, frecuencia de actividad, y consecución y mantenimiento de una erección. Para las tres escalas se incluía una pregunta para saber en qué medida una disfunción presente suponía una molestia o preocupación para el paciente, intentando obtener con ella una evaluación por el propio paciente de la medida en que la alteración de la función le causaba ansiedad o distrés. Para evaluar la calidad de vida general utilizaron cinco escalas (dolor corporal, depresión y/o ansiedad, limitaciones debidas a la salud física, vitalidad, y limitaciones debidas a la salud mental), y un ítem de valoración de estatus global tomado del cuestionario SF-36.

Les preguntaban también por la situación previa al diagnóstico para tener una situación base de referencia previa al tratamiento. Recogían también información acerca de 12 enfermedades o condiciones crónicas que podían afectar tanto la elección del tipo de tratamiento como el resultado tras él (ej.: insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar, o diabetes). Se recogían también los datos médicos referentes a niveles de PSA, grado de Gleason y detalles del tratamiento inicial, el uso de terapias adyuvantes (como radioterapia y/o hormonoterapia en los tratados con prostatectomía, o terapia hormonal en los tratados con radioterapia) así como edad al diagnóstico, etnia o raza, y nivel educativo.

Aunque los estudios observacionales como éste son en general más representativos del amplio espectro de la práctica médica que lo que suelen ser los ensayos clínicos, suelen sufrir de sesgos de selección, pudiendo ser diferentes en relación a distintas características los pacientes que eligen una u otra opción de tratamiento.

Para encarar el problema de los sesgos de selección, en este estudio incorporaron en el análisis estimaciones de las puntuaciones o *scores* de propensión. El “*score*” de propensión fue definido como la probabilidad de que un paciente concreto reciba prostatectomía en base a sus características previas al tratamiento. Este *score* puede ser utilizado para evaluar si hay

suficiente solapamiento de covariables entre los dos grupos de tratamiento para justificar la comparación de los resultados; si dicho solapamiento sucede entonces la asociación de los resultados con los tratamientos es evaluada y ajustada por los escores de propensión. Analizando sus datos encontraron que sí se solapaban lo suficiente para poder comparar las dos alternativas.

De los 1591 pacientes que completaron el primer cuestionario a los seis meses, 251 pacientes de prostatectomía y 79 de radioterapia no contestaron cuestionario de los 12 meses o el de los 24 meses. Las razones de la no respuesta a los cuestionarios fueron analizadas: negativa (73%), enfermedad severa o incompetencia mental (12%), no localización (11%) o muerte (5%); y no diferían entre los pacientes de ambos tratamientos ($p=0,20$).

Resultados del estudio PCOS

A los 24 meses tras el tratamiento los pacientes que fueron tratados con prostatectomía presentaban **incontinencia urinaria** más frecuentemente que los tratados con radioterapia (9,6% frente a 3,5%; $p<0,001$) y su repercusión medida en relación a la percepción y preocupación del paciente por esa alteración funcional reflejaba directamente la prevalencia de la alteración funcional.

La tasa de **impotencia** era mayor en los tratados con prostatectomía (79,6% frente a 61,5%; $p<0,001$) aunque encontraron un gran decline en la función sexual en ambos grupos de tratamiento. El grado de preocupación o afectación percibida por el paciente en relación a la disfunción sexual era lógicamente muy dependiente de la edad del paciente pero no estaba muy fuertemente relacionada con la alteración de la función en sí, particularmente en el grupo tratado con prostatectomía donde aunque un 80 % manifestaron padecer impotencia pero menos del 60% expresaron tener un problema serio o moderado en relación a la función sexual global.

Por su parte los pacientes que recibieron radioterapia manifestaron mayores transtornos en la **función intestinal** que los tratados con prostatectomía. Cerca de la mitad de los pacientes de ambos tratamientos declararon tener diarreas o urgencia o hemorroides dolorosas. Pero a pesar de la mayor prevalencia global de esas complicaciones en los pacientes tratados con radioterapia, el porcentaje de pacientes que se mostraba molesto por frecuentes y/o movimientos intestinales dolorosos o por la urgencia era similar al ajustar por covariables. Los pacientes consideraron la alteración en la función intestinal como la menos preocupante frente a las otras dos.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Ambos grupos eran similares en lo referente a la valoración global de la calidad de vida tras el tratamiento.

En otro estudio, D'Amico (1998) revisaba retrospectivamente una **cohorte** de 1872 pacientes con cáncer de próstata localizado, que habían sido tratados bien con **prostatectomía, radioterapia externa o braquiterapia** (con o sin tratamiento hormonal adjuvante previo), midiendo el efecto por los niveles de PSA. En pacientes con riesgo bajo (PSA \leq 10ng/ml y Gleason \leq 6) no encontraba diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tratamientos, mientras que en pacientes con riesgo más alto los resultados medidos como control del PSA eran mejores en pacientes tratados con prostatectomía o radioterapia externa que en tratados con braquiterapia.

4.3.3.3. Series de casos que comparan radioterapia y prostatectomía

Hay publicados distintos estudios que analizan series clínicas de pacientes tratados con distintas opciones, pero que es difícil aceptar de entrada que las características de los pacientes sean similares como para aceptar la comparabilidad de los resultados de las distintas opciones terapéuticas.

Hay varios estudios que comparaban la braquiterapia con la prostatectomía total, uno de ellos (Polascik 1998) comparaba una serie de casos tratados con **braquiterapia** en Washington frente a una serie tratada con **prostatectomía** en Baltimore. Los autores, que definían el fracaso en el tratamiento un nivel de PSA $>$ 0,5 ng/ml, encontraban que el 79 % de los tratados con braquiterapia estaban libres de progresión a los 7 años, frente al 97,8% de los tratados con cirugía.

Un estudio retrospectivo (Ramos 1999) comparaba pacientes tratados con **prostatectomía** por un mismo cirujano frente a pacientes tratados con **braquiterapia** con I-125 de otras series clínicas (Radge 1997). Los pacientes operados eran una muestra de hombres con una puntuación de Gleason de 6 o superior en la biopsia preoperatoria, sobre los que se había recogido el nivel de PSA preoperatorio y estaban en estadio T1 o T2 según la clasificación TNM. La supervivencia libre de recurrencia era del 84% para los pacientes con prostatectomía frente al 79% en los tratados con braquiterapia.

El estudio de D'Amico (1996) compara tres grupos de varones tratados con **cirugía, radioterapia externa** o con **braquiterapia**, y no encuentra diferencias

Osteba 02-06

significativas en el riesgo relativo de fallo bioquímico, medido por el PSA, en personas de bajo riesgo (estadios T1c o T2, puntuación de Gleason <7 y PSA ≤ 10 ng/mL). Pacientes con riesgo intermedio (estadio T2b, puntuación de Gleason =7 y PSA >10 y ≤ 20 ng/mL) o riesgo alto (estadio T2c, puntuación de Gleason >7 y PSA > 20 ng/mL) tenían un riesgo relativo estadísticamente significativo tres veces mayor de fallo bioquímico si eran tratados con braquiterapia frente a los tratados con cirugía o radioterapia externa.

Stokes (2000) no encontraba diferencias estadísticamente significativas en lo referente a supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en relación con el tratamiento de braquiterapia (76%), prostatectomía (94%) y radioterapia externa (76%), en pacientes clasificados como de riesgo medio y bajo (T1c, T2a, T2b; Gleason ≤6 y PSA ≤20).

Zeleftski (1999) encontraba que la radioterapia conformada tenía un porcentaje de tiempo libre de recurrencia a los 5 años mayor que la braquiterapia (88% frente a 82%). La toxicidad urinaria a largo plazo era menor en tratados con radioterapia conformada (8% con grado 1, 1% grado 3) frente a la braquiterapia (31% con grado 1, 2,7% grado 3), una toxicidad gastrointestinal similar (6% y 4%) y mayores niveles de impotencia en tratados con radioterapia conformada (32%) frente a braquiterapia (21%). No encuentran diferencias significativas en la disfunción eréctil (53% en radioterapia vs 43 en radioterapia conformada, P>0,5). Los autores comentan que una mayor dosis de irradiación parece ser un factor de riesgo para la impotencia.

King (1998) comparaba la prostatectomía, la braquiterapia y la radioterapia externa y no encontraba diferencia en niveles de PSA a los 4 años entre prostatectomía y braquiterapia, aunque la radioterapia externa se asociaba a peores resultados.

Otros estudios comparaban la braquiterapia con la prostatectomía total basándose en series clínicas diferentes. Polascik (1998) comparaba una serie de casos tratados con braquiterapia en Washington frente a una serie tratada con prostatectomía en Baltimore. Los autores, que definían el fracaso en el tratamiento un nivel de PSA > 0,5 ng/ml, encontraban que el 79 % de los tratados con braquiterapia estaban libres de progresión a los 7 años, frente al 97,8% de los tratados con cirugía.

4.3.3.4. Series clínicas sobre la prostatectomía radical

En la actualidad el riesgo de mortalidad perquirúrgica parece ser bajo. Siendo la causa más frecuente la insuficiencia respiratoria, por lo que la principal preocupación tras la cirugía es la posible aparición de efectos secundarios duraderos, principalmente de la incontinencia urinaria o la impotencia, efectos que pese a poder ser paliados o tratados posteriormente tienen un impacto indudable sobre la calidad de vida del paciente. Por ello disponer de información referente a la probabilidad de sufrir complicaciones duraderas debidas al tratamiento quirúrgico, es clave para la decisión de asumir los riesgos derivados de esa opción.

Disponemos de estudios publicados que aportaban datos de la aparición de esos efectos secundarios en pacientes tratados en otros países, datos que no sabemos en qué medida son transferibles a nuestro entorno clínico. Aunque existen publicados numerosos estudios de series clínicas pequeñas de pacientes tratados en un centro concreto, aportaremos aquí únicamente datos de algunos de los estudios con mayor número de casos.

Uno de los estudios más amplios sobre los efectos secundarios y complicaciones a corto plazo de la prostatectomía proviene del estudio de Lu-Yao (1999), que analizó los casos de 101.604 varones de al menos 65 años en el momento de serles realizada la prostatectomía, atendidos por esa razón en los años 1991 a 1994 por Medicare en los EE.UU. El 92,5% de las prostatectomías fueron retropúbicas y el resto perineales. Analizaban la mortalidad a los 30 días, las complicaciones tras la cirugía y los reingresos hospitalarios hasta los 90 días. Recogieron datos de comorbilidad en los 12 meses anteriores a la operación. La mortalidad a los 30 días en los operados era del 0,45% para los de edades de 65 a 69 años, de 0,60% para los de 70 a 74 años, y del 1,04% para los de 75 a 79 años. La mortalidad correspondiente para los operados perinealmente era de 0,22%, 0,36% y 0,95% respectivamente. Sin embargo aunque el abordaje retropúbico estaba asociado a una mayor mortalidad a los 30 días, no había diferencias significativas respecto a la mortalidad a los 90 días al comparar ambas vías de abordaje quirúrgico. Encontraban una tasa de rehospitalizaciones del 4,5% y del 28,6% de complicaciones mayores.

Standford (2000), dentro del Prostate Cancer Outcomes Study, recoge datos de 1.291 personas con cáncer localizado, con edades entre 39 y 79 años, operadas con prostatectomía radical, y después de 18 meses o más tras la operación el 8,4% eran incontinentes y el 59,9% impotentes. Entre los varones que eran

potentes antes de la operación, el porcentaje de impotentes tras la misma variaba según el procedimiento quirúrgico era con conservación de nervios: el 65,6% en los que no se conservaban los nervios, 58,56% si la conservación era unilateral y 56% si bilateral. A los 18 meses o más tras la operación, el 41,9% de los pacientes afirmaba que su función sexual era un problema moderado o serio. Ambos problemas eran más frecuentes en pacientes de edades más avanzadas comparando con los más jóvenes.

4.3.3.5. Series clínicas sobre la radioterapia externa

Los datos de **supervivencia** libre de la enfermedad a medio y largo plazo provienen de series clínicas variadas con criterios de clasificación variados. El panel del American College of Radiology (Perez 1999) resume los resultados de distintas series clínicas de pacientes tratados con radioterapia externa. La supervivencia libre de enfermedad sería aproximadamente del 95 al 100% para tumores con estadio clínico A1 (T1a), 80 a 90% para estadio A2 (T1b, T1c), y 50% a 70% para estadio C (T2). Las tasas correspondientes a los 10 años eran de 95%, 65 a 80% y 40 a 50% respectivamente. La supervivencia específica por cáncer de próstata y la tasa de supervivencia general eran en la mayoría de las series aproximadamente un 10% mayores que las tasas mencionadas de supervivencia libre de enfermedad.

Esa misma revisión del panel del American College of Radiology (Perez 1999) analiza también la incidencia de recurrencias locales a los 10 años en pacientes tratados con radioterapia externa. Sería del 20% para tumores en estadio T1b, del 24% para tumores en estadio T2 y del 40% para los de estadio T3. La incidencia de metástasis distantes sería de aproximadamente el 20% para estadios T1 y T2 y del 40% para estadio T3.

Toxicidad y efectos secundarios de la radioterapia externa

Anteriormente en el apartado de comparación entre la prostatectomía y la radioterapia, se han recogido resultados del estudio de cohorte del Prostate Cancer Outcomes Study (Potosky 2000), y allí se recogen datos acerca de las complicaciones más frecuentes de la radioterapia externa, basadas en el estudio de 435 pacientes.

Según algunos estudios la incidencia de complicaciones fatales en pacientes con carcinoma de próstata localizado tratado con radioterapia externa está en torno al 0,2% (Lawton 1991; Perez 1994).

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

La incidencia de secuelas urinarias o rectosigmoides significativas sería aproximadamente del 3 % para las secuelas severas y del 7 al 10% para las secuelas moderadas. La secuela urinaria más frecuente es el estrechamiento uretral y la cistitis con hematuria intermitente (del 3 al 6%). La aparición de fístula vesical, cistitis hemorrágica o estrechamiento ureteral se daría en menos del 0,5% de los pacientes (Perez 1999). La frecuencia de lesiones anales o rectales severas que requieren tratamiento con colostomía sería menor del 1%; mientras que la frecuencia de proctitis o úlcera rectal con sangrado estaría en torno al 5% (Perez 1999).

Fowler (1996) comparaba tratados con radioterapia y frente a tratados con cirugía radical. Los tratados con cirugía necesitaron uso de epañales por incontinencia el 7% frente al 32% los otros; la capacidad para mantener una erección suficiente era del 56% en los irradiados frente al 23% de los otros. Los pacientes irradiados presentaban más molestias abdominales (10% frente al 4%).

Algunos estudios han encontrado que las **dosis mayores a 7000 Gy** pueden estar asociadas con la mayor aparición de efectos secundarios. (Pilepich 1987; Smit 1990; Hanks 1985; Lawton 1991; Zelefsky 1999).

4.3.3.6. Ensayos aleatorizados comparando diferentes dosis de radioterapia externa

Valicenti (2000) informa de la evolución de 1.465 pacientes con cáncer localizado que fueron **aleatorizados**, dentro de los estudios de los ensayos clínicos del Radiation Therapy Oncology Group, a distintas dosis de radiación externa, entre 60 y 78 Gy, seguidos una mediana de 8 años. Un 59 % de los pacientes eran estadio T3, 35% T2 y 6% T1. Según la puntuación de Gleason antes del tratamiento la supervivencia libre de enfermedad era: Gleason de 2 a 5 el 85%, Gleason de 6, 79%, Gleason de 7, 62%, y Gleason de 8 a 10, 43%.

Una dosis de radiación mayor era un predictor significativo tanto de la supervivencia general como de la supervivencia libre de enfermedad solamente en el caso de los tumores con Gleason de 8 a 10 ($P < 0,05$).

Al analizar por dosis recibida, ajustando por estadio tumoral y por edad, una dosis mayor se asociaba con un riesgo relativo un 29% menor de morir por cáncer de próstata y una reducción en la tasa de mortalidad del 27%. Según los autores el beneficio en supervivencia estaría limitado a personas con tumores

Osteba 02-06

poco diferenciados, Gleason de 8 a 10. No proporcionan análisis estratificado por estadio T.

Otro ensayo clínico aleatorizado (Pollack 2000), analiza el efecto de dos **dosis distintas de radioterapia conformada** de 70 o 78 Gy, en 305 pacientes, el 80% en estadios T1 ó T2 y el 20% T3. En 13 pacientes además les habían realizado prostatectomía 6 meses antes de la radioterapia. La diferencia en supervivencia libre de la enfermedad, medida bien clínicamente bien por medio del PSA, era del 69% y del 79% para los tratados con 70 y 78 Gy respectivamente, aunque era no significativa estadísticamente a los 5 años de seguimiento (P=0,58). El grupo de pacientes que más se beneficiaría de un aumento de 8 Gy de dosis era el de aquellos cuyos niveles de PSA pretratamiento eran mayores de 10 ng/ml, donde la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años era del 48% y del 75% (P=0,011). No había diferencia cuando el nivel de PSA pretratamiento era menor de 10 ng/ml, ya que la supervivencia libre de enfermedad era similar en ambos grupos (80%)

Varios estudios retrospectivos han encontrado también que la dosis tiene un efecto en el control tumoral, con mayor control a mayor dosis (Perez 1993; Hanks 1988).

4.3.3.7. Ensayos aleatorizados comparando radioterapia externa convencional frente a radioterapia conformada

La radioterapia conformada es una modalidad de la radioterapia de intensificación, en la que se lleva a cabo la irradiación de una estructura diana tridimensional de forma precisa, lo cual permite maximizar la dosis que llega al tejido diana, minimizando la dosis que llega a los tejidos sanos adyacentes.¹

Hemos encontrado cuatro ensayos clínicos aleatorizados donde se compara la seguridad y/o la efectividad de la radioterapia externa convencional frente a la radioterapia conformada.

Comenzaremos describiendo los resultados en lo referente a la seguridad de ambas formas de radioterapia externa.

Dearnaley (1999) aleatoriza 225 pacientes a radioterapia externa clásica o a radioterapia conformada, tratados con una dosis estándar de 64 Gy en dosis diarias de 2 Gy, y evalúa la aparición de complicaciones tardías tras más de

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

tres meses de recibir el tratamiento, complicaciones medidas por la puntuación RTOG, del Radiation Therapy and Oncology Group (ver tabla anexo III). Encuentran diferencias en lo referente a la aparición de efectos secundarios como la proctitis y el sangrado, siendo menores en el grupo tratado con radioterapia conformada (37% frente al 56% \geq RTOG grado 1, $p=0.004$; 5% frente a 15% \geq RTOG grado 2, $p=0.01$). No encontraron diferencias significativas respecto a la sintomatología urinaria (53% frente a 59 \geq RTOG grado 1, $p=0,34$; 20% frente a 23% \geq RTOG grado 2, $p=0.61$).

Koper (1999) estudia la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria en 266 pacientes aleatorizados a radioterapia convencional o conformada. Todos los pacientes fueron planificados con 3D con el 3D-TPS modelo CADPLAN de Varian y tratados con la misma técnica, dosis y acelerador lineal y verificación de imágenes portal. Constataron una reducción altamente significativa en cuanto al volumen de vejiga irradiado en el grupo tratado con 3D-CRT ($p<0,0001$), con reducciones de hasta un 32% respecto grupo convencional. Sin embargo esta diferencia no se tradujo en una reducción estadísticamente significativa en la sintomatología urinaria (grado de toxicidad RTOG ≥ 2 en un 17% en el grupo convencional y en un 18% en el grupo 3D-CRT). Si había una reducción estadísticamente significativa en la sintomatología gastrointestinal en el grupo tratado con radioterapia conformada frente a la convencional (19% frente a 32% de morbilidad grado 2 de la escala RTOG, $p=0,02$). Había una marcada reducción de toxicidad anal (16% frente a 8% de morbilidad anal grado 2, $p<0,0001$), mientras que la diferencia de toxicidad en recto/sigma no era significativa (18% frente a 14% de morbilidad grado 2).

Por su parte el ensayo clínico aleatorizado de Tait (1997), realizado en el mismo centro del estudio de Dearnaley, el Royal Marsden NHS Trust y en el Institute of Cancer Research, con 274 pacientes tratados por distintos cánceres pélvicos, no encontraba diferencias en efectos secundarios agudos entre pacientes tratados con ambas técnicas, a pesar de una diferencia significativa en cuanto a los volúmenes de tejido sano irradiado (792 cm³ frente a 689 cm³ en los tratados con radioterapia conformada, $p=0,02$).

Pollack (1996) publicaba los resultados de toxicidad aguda de ambas técnicas en un ensayo aleatorizado con 60 pacientes con estadios T2 a T4, donde encontraban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al porcentaje de volumen de vejiga (43% en radioterapia convencional frente a 28 % en radioterapia conformada, $p< 0,05$) por encima de 60 Gy, pero

¹ El estudio de Rodríguez (2000) proporciona una descripción sobre ambas técnicas y su grado de desarrollo en España, así como una revisión completa sobre la efectividad y la seguridad de los planificadores en 3D frente a los planificadores en 2D y

Osteba 02-06

no encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de recto irradiados o la toxicidad aguda.

Hay otros estudios no aleatorizados que abordan también la seguridad de la radioterapia conformada (Hanks 1995; Sandler 1995; Fukunaga-Johnson 1997; Perez 1997; Zelefsky 1999; Chacon 1999).

La falta de diferencias relevantes en lo referente a la toxicidad genitourinaria probablemente se deba a que el cuello vesical y la uretra quedan siempre incluidos en el volumen diana (Rodríguez 2000).

Solo dos de los **ensayos clínicos aleatorizados** comparan los **resultados** de ambas opciones de radioterapia, utilizando variables como los márgenes y volúmenes calculados, la probabilidad de control local de la enfermedad o la ausencia de enfermedad desde el punto de vista bioquímico.

El ensayo clínico aleatorizado de Pollack (1996) analizaba si incrementos en la dosis a próstata y vesículas seminales resultaban en mejoras del periodo libre de enfermedad bioquímica. En lo referente a la respuesta bioquímica precoz mediante la determinación del PSA sérico a los tres y a los seis meses no obtuvieron diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

El ensayo clínico aleatorizado de Dearnaley (1999), con 225 pacientes, también aporta datos referentes al impacto en el nivel de PSA y el control clínico local del tumor. No encontraron evidencia de que la reducción del volumen total de tejidos irradiados conllevara una reducción en el control local del tumor, no encontrando diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las tasas actuariales de control local clínico del cáncer a los dos años (97% frente a 96%) o a los 5 años (78% frente a 83%) tras el tratamiento ($p=0,40$). Observaron una ventaja aparente en el grupo tratado con radioterapia conformada en cuanto al control bioquímico del cáncer al utilizar valores de corte de fallo bioquímico PSA de 2ng/ml o 4ng/ml, ($p=0,02$), pero esa diferencia no fue significativa cuando los autores estratificaron por concentraciones de PSA antes del tratamiento ($p=0,28$). El 62 % de los pacientes presentaba control bioquímico a los 2 años, el 71% del grupo radioterapia conformada (IC. 95%:62-79) por el 54% en radioterapia convencional (IC. 95%:44-63), siendo a los cinco años el 33,5% de todos los pacientes, 39% en radioterapia conformada (IC. 95%: 27-50) y 31 en radioterapia convencional (IC. 95%: 21-42).

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Hanks (1995) en una serie de 502 pacientes encontraba que la supervivencia actuarial libre de enfermedad bioquímica a los 5 años fue del 44% para todos los pacientes, siendo del 50% en el grupo tratado con radioterapia conformada y 39% en el de radioterapia convencional.

4.3.3.8. ¿Debe irradiarse solo la próstata o también los ganglios linfáticos pélvicos?

Asbell (1998) no encontraba diferencias de supervivencia en los pacientes del ensayo clínico RTOG 77-06 que aleatorizaba a 445 pacientes a recibir radiación solo en próstata y tejidos adyacentes (6500 cGy) o además en ganglios pélvicos (4500 cGy).

Algunas series clínicas confirman el resultado de ese ensayo clínico y no encuentran ventajas de irradiar los ganglios (Spaas 1988; Perez 1993). Por su parte, otras series clínicas encuentran ventajas, especialmente en estadios mas avanzados C (T3) o con riesgo alto de metástasis (McGowan 1981; Bagshaw 1984; Ploysongsang 1992; Perez 1993; Seaward 1998).

Así pues en el cáncer de próstata localizado no hay evidencia suficiente para apoyar la irradiación de los ganglios linfáticos conlleva una mejora en la supervivencia de esos pacientes.

4.3.3.9. Series clínicas sobre la braquiterapia

Hay publicados tres informes recientes de Agencias Públicas de Evaluación de Tecnologías que abordan la efectividad de la braquiterapia, uno español (Oliva 2001) y dos canadienses (Wills 1999; CETS 2000). Asimismo se ha publicado también una revisión sistemática sobre el mismo tema (Crook 2001), y una revisión no sistemática realizada por un panel del American College of Radiology (1999).

El estudio de Oliva (2001), el más reciente de ellos, proporciona una información detallada sobre aspectos variados tales como una descripción de los distintos tipos de implantes, las técnicas de aplicación, el análisis de la efectividad de esa terapia, a aspecto legales o económicos en España.

Todos los informes comentados coinciden en resaltar que la evidencia disponible no proviene de ensayos clínicos aleatorizados y recomiendan que el uso de la braquiterapia en pacientes con cáncer de próstata se vincule a la recogida de datos sobre los resultados a largo plazo de esta técnica.

Osteba 02-06

Nosotros tampoco hemos encontrado ningún ensayo clínico aleatorizado que compare la braquiterapia frente a cualquiera de las opciones ante el cáncer de próstata localizado. La calidad de la evidencia disponible acerca de la efectividad de la braquiterapia es baja, y proviene de estudios observacionales.

Oliva (2001) encontraba 40 estudios observacionales publicados hasta octubre de 2000 sobre el tema. De ellos tres eran estudios que comparaban la braquiterapia frente a la prostatectomía, uno compara la braquiterapia con la prostatectomía y la radioterapia externa, y otros tres comparan la braquiterapia sola y la radioterapia externa (uno de ellos compara también el ^{125}I y el ^{103}P). El resto de los estudios eran series clínicas de casos tratados con braquiterapia.

Desde octubre del 2000 a finales de octubre de 2011 nosotros únicamente hemos encontrado otras tres series clínicas (Yoshioka 2000; Koutrouvelis 2001; Saito 2001).

En la mayoría de las series clínicas la medida del efecto del tratamiento era la medición de los niveles de PSA a varios intervalos tras el tratamiento. Aunque la medición de PSA es de interés y fácil de conseguir e interpretar no puede sustituir otros resultados terapéuticos tales como el tiempo libre sin recurrencia, la aparición de metástasis, la mortalidad atribuible al cáncer de próstata u otras relacionadas con efectos adversos y calidad de vida de los pacientes tratados.

CETS (2000) encuentra que en pacientes tratados con braquiterapia que previamente habían sido tratados con resección transuretral el porcentaje de incontinencia urinaria aumenta (12,5%), por lo que haber sufrido esa operación previamente puede considerarse como un criterio de exclusión para recibir braquiterapia.

Cha (1999) comparaba dos isótopos radiactivos (^{125}I y el ^{103}P) en un estudio de 222 pacientes apareados por variables pronósticas como el estadio, el Gleason y el PSA, y no encontraba diferencias estadísticamente significativas de supervivencia libre de enfermedad entre pacientes tratados con uno u otro isótopo.

Las **series de casos** encontradas en la literatura sugieren que la braquiterapia es eficaz si el resultado se definiera en términos de:

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

- bajos niveles en las mediciones bioquímicas del PSA, en periodos que varían de 1 a 10 años, (rango de 60 al 98% de pacientes según series clínicas en hombres con bajo nivel de PSA pretratamiento, siendo entre el 33 y el 80% en hombres con altos niveles de PSA pre-tratamiento). Esos rangos reflejan tanto la diversidad de los grupos de pacientes estudiados como las distintas técnicas empleadas en los distintos estudios (Wills 1999).
- en las tasas de biopsias negativas, que variaban entre el 55 y el 80% al año del tratamiento, según estudios.

No obstante y aunque los resultados sugieren que algunos grupos de pacientes pueden beneficiarse de la braquiterapia, los datos son insuficientes para definir claramente quiénes se beneficiarían.

Asimismo es difícil extraer conclusiones acerca de las complicaciones de la braquiterapia dado que la inexistencia de definiciones acerca de las mismas dificulta las comparaciones y la agregación de los datos. Pese a ello basándonos en los estudios disponibles se puede afirmar que los efectos secundarios son mayormente locales y autolimitados: las tasas de impotencia postratamiento (rango de 0 a 34%) y las tasas de incontinencia (en torno al 1%) parecen ser inferiores a las de los pacientes tratados con prostatectomía.

No obstante debe recordarse de nuevo que en general suelen seleccionarse para ser tratados con braquiterapia los pacientes con mejor pronóstico, por lo que los resultados de series clínicas de pacientes tratados con las diferentes opciones no son directamente comparables.

Así, por ejemplo el Instituto Oncológico de San Sebastián, selecciona para braquiterapia los pacientes con tumores de próstata de crecimiento lento y bien o moderadamente diferenciados. Seleccionan los pacientes con tumores en estadio T1 –T2, con PSA menor de 10 ng/ml y Gleason de 2 a 6, y en los que no haya enfermedad metastásica y con un volumen prostático menor de 60 cc.

Es difícil saber si los resultados clínicos obtenidos en los estudios sobre la braquiterapia serían diferentes a los que se encontrarían si se les abordara a los pacientes con vigilancia expectante, por lo que no sabemos si la braquiterapia es un tratamiento efectivo o si simplemente los resultados reflejarían la lenta progresión de la enfermedad en pacientes con buen pronóstico. Estas circunstancias han llevado a algún autor a preguntarse si la braquiterapia no es una cara variante de la opción de vigilancia expectante (Walter 1999).

Osteba 02-06

Algunos autores recomiendan que los pacientes que consideren la braquiterapia como opción sean invitados a participar en ensayos clínicos aleatorizados (Crook 2001).

En el recuadro siguiente se resumen las conclusiones y recomendaciones que a la vista de la evidencia disponible queremos hacer sobre el tratamiento activo del cáncer de próstata localizado

Tratamiento activo en pacientes con estadio clínico localizado

Se recomienda ofrecer tratamiento activo a los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localizado en los que su esperanza de vida sea al menos de 10 años. En la C.A.P.V., a falta de otros datos sobre comorbilidad en el paciente, la esperanza de vida es de diez años o mayor en personas de 74 o menos.

No hay evidencia suficiente para concluir que una de las opciones con intención curativa, la cirugía o la radioterapia, es mejor que la otra a efectos de mejora en la supervivencia global o en la supervivencia específica por cáncer de próstata. Según datos de estudios observacionales, por un lado la cirugía parece tener resultados algo mejores en cuanto a supervivencia pero por otro lado suele presentar una mayor frecuencia de algunas complicaciones como la incontinencia urinaria o la impotencia.

Dado que solo el propio paciente es capaz de saber qué importancia pueden tener esos efectos en su calidad de vida y circunstancias personales, es importante que se informe al paciente de los posibles riesgos de efectos secundarios.

Con respecto a los casos en que se decida tratar por medio de radioterapia, hay evidencia de buena calidad, proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, que encuentran que la radioterapia externa conformada producía menos efectos secundarios que la radioterapia normal.

Hay también evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que muestra que mayores dosis de radioterapia están asociadas a mejoras en el control tumoral y en algunos casos, como el de los tumores Gleason de 8 a 10 o con niveles de PSA superiores a 10ng/ml, con una mejora en la supervivencia. Dado que estudios observacionales han encontrado que la frecuencia de efectos secundarios aumenta con la dosis parece razonable limitar el uso de las dosis más altas a los pacientes con Gleason y PSA altos.

Con respecto al papel de la braquiterapia señalar que no existe evidencia que avale que la braquiterapia sea un tratamiento más eficaz que los actualmente más utilizados en nuestro medio, para pacientes con cáncer de próstata localizado.

4.3.4. El papel de la supresión androgénica como tratamiento previo, concomitante o posterior a la radioterapia o la prostatectomía radical.

Desde los estudios de Huggings y Hodges en 1941 se sabe que el cáncer de próstata es de naturaleza andrógeno-dependiente. Ellos encontraron que los pacientes con metástasis óseas dolorosas se beneficiaban de una rápida disminución del dolor tras ser sometidos a orquidectomía. Esos trabajos pusieron la base del tratamiento hormonal tanto solo, como previo o adjuvante a otras intervenciones como la prostatectomía o la radioterapia.

En este apartado se revisa la evidencia disponible sobre el papel de la supresión androgénica, en sus distintas modalidades, como tratamiento previo, concomitante o posterior a la prostatectomía radical o a la radioterapia.

Hemos decidido hacer este apartado especial, entre los dedicados al abordaje del cáncer localizado y el localmente avanzado, porque muchos de los estudios disponibles sobre el papel de esas intervenciones de supresión androgénica suelen incluir pacientes en diversos estadios, a veces hasta T4 o con afectación de ganglios pélvicos.

4.3.4.1. El papel de la terapia hormonal ablativa previa a la prostatectomía

Hay publicadas dos revisiones recientes, la de Bonney (1998) y la de Scolieri (2000) que analizan la efectividad de administrar terapia hormonal previa a la prostatectomía, intervención que tiene como objetivo disminuir la aparición de afectación en los márgenes quirúrgicos.

Ambas revisiones localizan los mismos **siete ensayos clínicos aleatorizados** que evaluaban esa intervención frente a la prostatectomía sola (Huggosson 1994; Labrie 1994; Soloway 1995; Van Poppel 1995; Dalkin 1996; Goldenberg 1996; Witjes 1997). Algunos de los estudios incluían pacientes en estadio T3. Los tratamientos eran con Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (goreselina, leuprolide o triptorelina intramusculares mensuales) con anti-andrógenos diarios (flutamida o ciproterona) o con estramustina oral.

Scolieri (2000) tras revisar los ensayos mencionados comenta que la terapia hormonal adjuvante había disminuido la tasa de márgenes positivos en seis de los siete estudios, pero que en ninguno de los estudios se encontró mejora en la

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

tasa de invasión de las vesículas seminales, y en 3 de los cuatro estudios que aportaban datos al respecto no encuentran diferencias en las tasas de metástasis ganglionar. No encuentran tampoco mejoras en cuanto a la supervivencia libre de PSA, en el tiempo de duración de la operación, la pérdida de sangre perioperatoria, transfusiones o la duración de la estancia hospitalaria. En dos de los tres estudios que aportan datos no encontraban diferencias respecto a las complicaciones.

Posterior a esas revisiones se han publicado los resultados interinos de otro ensayo clínico aleatorizado (Gleave 2001), sobre el control de bioquímico tras la prostatectomía, estudio diseñado para comparar el efecto de la fecha de administración de tratamiento hormonal previo a la prostatectomía. Aleatorizaban 547 hombres con cáncer de próstata localizado, bien a recibir durante 3 o durante 8 meses antes de la prostatectomía un tratamiento diario de 250 mg de flutamida oral, tres veces al día y 7,5 mg de leuprolide intramuscular una vez al mes. Aunque el seguimiento ha sido corto aún y reconocen que hace falta un seguimiento más prolongado, concluyen que el tratamiento mayor de 3 meses proporciona una mayor disminución del tamaño del tumor y de los niveles de PSA, aunque el número de efectos adversos era superior en el grupo de tratados durante 8 meses.

Wirth (2001), en un ensayo clínico aleatorizado, analiza el impacto de usar bicalutamida o placebo en 3.603 pacientes con cáncer localizado o localmente avanzado (T1b-T4, cualquier estado de afectación ganglionar, M0) en el control de la progresión de la enfermedad. Se había realizado tratamiento con intención curativa previa en el 64 % de los pacientes (prostatectomía el 44%, radioterapia el 18% y con ambas el 2%) y el restante 36% estaban en vigilancia expectante. Tras una mediana de seguimiento de 2,6 años y una mediana de exposición a bicalutamida de 2,2 años, encuentran una reducción significativa del riesgo de progresión del cáncer en el grupo tratamiento comparado al placebo (razón de riesgos de 0,57, I.C. 95%: 0,48 a 0,69, $P < 0,0001$). El tiempo de doblado del PSA estaba significativamente retrasado en el grupo tratamiento (razón de riesgos de 0,37, I.C. 95%: 0,32 a 0,43, $P < 0,001$). Encuentran altas tasas de efectos adversos en tratados con bicalutamida: 47,5% ginecomastia y dolor de pecho, 17,4% ginecomastia solo y 17,6% dolor de pecho solo. No aportan datos de supervivencia.

Basándonos en los resultados de los ensayos clínicos se puede concluir que no hay ventajas significativas que justifiquen la administración de terapia hormonal previa a la prostatectomía.

4.3.4.2. Supresión androgénica previa o concomitante a la radioterapia

Hemos encontrado **6 ensayos clínicos aleatorizados** que analizan la efectividad del uso de tratamientos antiandrogénicos, previamente a la radioterapia y/o de manera concomitante con ella, en pacientes con enfermedad localizada.

Lawton (2001) analiza los resultados de la administración de **goreselina** en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (estadio T3, nódulo positivo clínica o patológicamente). 477 recibieron terapia adyuvante con goreselina y 486 solo recibieron radioterapia, con una mediana de seguimiento de 5,6 años para todos los pacientes y de 6 años para los pacientes vivos. La supervivencia global a los 8 años era similar en ambos grupos (49% vs 47%, $p=0,23$). El porcentaje de fallo local a los 8 años, era de 23% frente a 37%, favorable a tratados con goreselina ($p<0,0001$). La tasa de metástasis distantes era de 27% frente a 37% ($p<0,0001$). La supervivencia libre de enfermedad (No Evidencia de Enfermedad= NEE) y la supervivencia NEE con PSA de 1,5 ng/ml o menos, eran menores en los tratados con goreselina, estadísticamente significativas (ambas $p<0,0001$).

Un análisis específico para pacientes con Gleason 8-10 que no habían sufrido prostatectomía, mostraba que los pacientes tratados con goreselina tenían mejor supervivencia global ($p=0,036$) y específica por cáncer de próstata ($p=0,019$)

Pilepich (2001) analiza la goreselina previa y concomitante a la radioterapia en 456 pacientes con tumores voluminosos en estadios T2 a T4, con o sin afectación de ganglios pélvicos pero sin evidencia de metástasis distantes. Los pacientes eran aleatorizados a un grupo que recibía **goreselina** 3,6 mg cada 4 semanas y **flutamida** 250 mg t.i.d. durante los dos meses anteriores a la radioterapia y durante la misma, o a otro segundo grupo con solo radioterapia. La mediana de seguimiento era de 6,7 años para todos los pacientes y de 8,6 para los que permanecían vivos.

A los 8 años el tratamiento con ablación androgénica se asociaba con una mejora en el control local de la enfermedad (42% vs. 30%, $p=0.016$), una reducción en la incidencia de metástasis distantes (34% vs. 45%, $p=0.04$), la supervivencia libre de enfermedad (33% vs. 21%, $p=0.004$), la supervivencia

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

libre de enfermedad bioquímica = PSA <1.5 (24% vs. 10%, $p < 0.0001$), y la mortalidad específica por cáncer de próstata (23% vs. 31%, $p = 0.05$).

No obstante un análisis desglosado indicaba que el beneficio de ese tratamiento de ablación androgénica aparecía fundamentalmente en pacientes con puntuación de Gleason entre 2 y 6, grupo de pacientes donde encontraban una mejora altamente significativa en todas las medidas de resultados, incluyendo la supervivencia (70% vs. 52%, $p = 0.015$). En pacientes con Gleason entre 7 y 10 ese tratamiento no dió por resultado una mejora ni en el control loco-regional ni en la supervivencia.

Bolla (1999) analiza en 401 pacientes, con adenocarcinoma de próstata estadios T1 a T4 N0 M0, el efecto de la radioterapia sola frente a la combinada con **supresión androgénica**, consistente en administración oral de citrato de **ciproterona** (50 mg tres veces al día) durante las 4 semanas anteriores a la radioterapia y un **agonista de la LHRH**, desde el primer día de la radioterapia continuando cada mes durante 3 años. A los 61 meses de mediana de seguimiento, la supervivencia global era de 62% en los tratados solo con radioterapia frente al 78% en el otro grupo ($p < 0,001$). Los datos a los 45 meses mostraban también una supervivencia libre de recaída del 48% y del 85% ($p < 0,001$); y de supervivencia libre de recurrencia local del 77% frente al 99% ($p < 0,001$).

Zagars (1988) estudia 78 pacientes con cáncer de próstata en estadio C, que no habían recibido tratamiento previo, aleatorizados a recibir radioterapia sola o radioterapia y un **estrógeno**, el **dietilestilbestrol**. La mediana de seguimiento a los pacientes supervivientes era de 14,5 años. No encontraron diferencias en lo referente a la mortalidad global entre los dos grupos. Las tasas de supervivencia libre de la enfermedad a los 5, 10 y 15 años, eran mejores en tratados con estrógeno, 71%, 63% y 63%, frente a 49%, 43% y 35% respectivamente.

Granfors (1998) comparaba el tratamiento con solo radioterapia frente a la **orquidectomía** previa más radioterapia, en 91 pacientes con cáncer de próstata confinado en la pelvis, esto es estadios T1 a T4, N0 a N3 y M0. A los pacientes que habían sido tratados con radioterapia sola inicialmente, en caso de que encontraran progresión de la enfermedad eran tratados con ablación androgénica. Tras una mediana de seguimiento de 9,3 años, encuentra progresión clínica de la enfermedad en el 31% de los orquidectomizados frente al 61% de los tratados inicialmente solo con radioterapia ($p = 0,005$). La mortalidad general era menor en los orquidectomizados 38% frente a 61% ($p = 0,02$) y así como la mortalidad específica por cáncer de próstata: 27% y 44%

Osteba 02-06

respectivamente ($p=0,06$). La diferencia de resultados entre tratamientos se debía fundamentalmente al efecto en tumores con afectación linfática. Para tumores sin afectación linfática no encontraban diferencias de supervivencia significativas.

Laverdière (1997) analiza en 68 pacientes con adenocarcinomas de próstata en estadios T1 a T4, seguidos por biopsia a los 12 y a los 24 meses. Un grupo fue tratado con solo radioterapia, un segundo grupo era tratado previamente a la radioterapia con 3 meses de **tratamiento previo con agonistas de la LHRH más flutamida** y un tercer grupo además de los tres meses de tratamiento antiandrogénico previo recibían **agonistas de la LHRH más flutamida seis meses tras la radioterapia**.

A los 24 meses, encontraban cánceres residuales en la biopsia, en el 62% de los del grupo 1, por solo el 28% y el 5% en los grupos dos y tres ($p<0,0001$). Las mediciones de PSA encontraban diferencias significativas a los 12 meses entre los tres grupos, diferencia que en cambio a los 24 meses no era significativa entre los grupos 2 y 3.

Como resumen de los resultados de esos ensayos clínicos se puede concluir que, todos ellos encuentran en los tratados con alguna variante de supresión androgénica una mejora en los resultados intermedios tales como control local o bioquímico de la enfermedad o supervivencia libre de enfermedad. Algunos de los estudios encuentran además una diferencia estadísticamente significativa en la mejora de supervivencia global o en la supervivencia específica por cáncer de próstata.

No obstante Vicini (1999) sostiene que, pese a los prometedores resultados iniciales de la supresión androgénica combinada con la radioterapia, el impacto de ese enfoque sobre la supervivencia, tanto global como específica, no está suficientemente claro y que habrá que esperar a los resultados de varios ensayos clínicos en marcha.

Vicini (1999) señala también que casi todos los estudios comentados incluyen pacientes con diversos estadios y factores de riesgo, medido ese riesgo por el grado de Gleason o el PSA, tipos de pacientes en cuya evolución y potencial efecto de las terapias de supresión androgénica pueden ser sustancialmente diferentes. Esa mezcla pudiera obscurecer el potencial efecto positivo de las terapias en pacientes con riesgos altos, al mezclar el impacto de los tratamientos con pacientes con mejor pronóstico previo y en los que esos tratamientos no tengan un efecto significativo.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Alguno de los estudios comentados en este apartado y que realizan análisis más desagregado encuentran que el potencial beneficio del uso de terapias hormonales en pacientes que son tratados también con radioterapia se concentraría en determinados tipos de pacientes. Así Lawton encuentra beneficios en supervivencia en los pacientes con Gleason 8 a 10. Por su parte el estudio de Pilepich no encontraba beneficios en pacientes con Gleason de 7 a 10, y sí en los de Gleason 1 a 6. En el estudio de Granfords el beneficio de la orquidectomía se daba solamente en pacientes con afectación linfática.

Los estudios actualmente en marcha han sido planificados teniendo en cuenta esos factores de riesgo y aportarán información de más utilidad para detectar los pacientes que pueden beneficiarse más de esas intervenciones.

Vicini (1999) opina que el tratamiento de supresión androgénica combinado con radioterapia puede retrasar la evolución de la enfermedad, pero que no pueden sacarse conclusiones acerca del impacto de esas terapias combinadas en la erradicación del cáncer.

Además, aunque el estudio de Lavardiére encontraba una diferencia significativa en las tasas de biopsias negativas a los dos años, esos datos deben ser considerados con precaución, dado que algunos estudios previos encontraban que los cambios morfológicos inducidos por las terapias de supresión androgénicas podían resultar en una infradetección de las células tumorales en algunos pacientes. Igualmente que con otras medidas de resultados de los tratamientos que son tiempo-dependientes, sería necesario un seguimiento adicional, superior a esos dos años, para evaluar la durabilidad de esas mejoras y si estos hallazgos anatomopatológicos se correlacionan con resultados clínicos relevantes.

Junto a esas dudas permanecen sin aclararse aspectos claves tales como el tiempo de inicio, la duración y la combinación de diversas técnicas de supresión androgénica (total frente a parcial), así como para la selección de los pacientes que más podrían beneficiarse de esas intervenciones (DeWeese 2000). Los ensayos clínicos en marcha arrojarán luz sobre estos temas.

Además debe tenerse en cuenta que los tratamientos de supresión androgénica tiene unos efectos secundarios bien conocidos, tales como los sofocos y la disminución de la libido, y que en tratamientos a largo plazo pueden producirse importantes cambios fisiológicos, que pueden incluir la anemia, la disminución de la densidad ósea y la depresión, aspectos que deben ser tenidos en cuenta

Osteba 02-06

antes de instaurar estas terapias (DeWeese 2000). Asimismo la generalización de técnicas radioterápicas como la radioterapia conformada planificada en tres dimensiones, o la radiación modulada de alta intensidad, sin combinarse con supresión androgénica, son alternativas que pueden conllevar buenos resultados terapéuticos en el grupo de pacientes que pudieran beneficiarse de la supresión androgénica.

Los datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados muestran que la supresión androgénica previa o acompañando a la radioterapia externa es una intervención que pudiera tener un impacto positivo en determinados grupos de pacientes, pero que no está claro aún cuáles de ellos se beneficiarían y si su uso compensa los efectos secundarios del tratamiento. Por ello creemos que el uso de esas terapias antiandrogénicas en pacientes que van a ser sometidos a radioterapia debiera restringirse a los pacientes que participen en ensayos clínicos dirigidos a aclarar esas dudas.

4.4. TRATAMIENTO DEL CANCER DE PRÓSTATA AVANZADO

El enfoque del tratamiento del cáncer de próstata cambia cuando se detecta en estadios más avanzados, cuando el tumor ya ha invadido tejidos externos colindantes a la glándula prostática o ha metastatizado a otras áreas más distantes del organismo. Se considera que en esos casos la posibilidad de curación es casi nula.

A diferencia de países como los EE.UU. o Canadá, donde hoy en día un porcentaje cercano al 90% de los cánceres de próstata diagnosticados lo son en estadios locales (T1, T2, N0,M0), en nuestro entorno ese porcentaje es mucho menor, estando en torno al 60%. Así por ejemplo de 366 casos de cáncer de próstata diagnosticados en la C.A.P.V. en los años 1995 y 1996, de los que se disponía del dato de la extensión tumoral, 206 (56%) eran localizados, 31 regionales (8%) y 130 diseminados (36%).

Esa diferencia de estadiaje en el momento de la detección del cáncer parece explicarse fundamentalmente por la amplia difusión de las prácticas de detección precoz en Norteamérica, donde altos porcentajes de los varones de media y avanzada edad son sometidos a pruebas de medición del PSA.

4.4.1. Enfermedad localmente avanzada

Se considera así cuando el tumor clínica o radiológicamente ha rebasado la cápsula prostática o existe afectación de las vesículas seminales, sin que haya evidencia de adenopatías y/o metástasis (estadio T3N0M0), o bien cuando tras prostatectomía radical en el estudio patológico se haya infiltración del área periprostática, vesículas seminales o afectación de ganglios (estado P3, N0-2) (Casanova 1999).

En esos pacientes la posibilidad de curación total es baja, por lo que el objetivo fundamental de los tratamientos es conseguir el mayor control local posible de la enfermedad, para proporcionar una mayor calidad de vida e intentar conseguir una prolongación de la supervivencia (Casanova 1999).

Las opciones que tenemos ante un paciente con cáncer de próstata localmente avanzado son:

- ▶ vigilancia expectante
- ▶ tratamiento activo

- terapia hormonal seguida de prostatectomía
- terapia hormonal seguida de radioterapia,
- terapia hormonal sola

Queremos señalar de entrada que hay pocos estudios que aporten exclusivamente datos sobre el abordaje de pacientes en estadio localmente avanzado. Casi siempre los datos de esos pacientes aparecen mezclados con los de pacientes con otros estadios, bien sea en estadios diseminados o en más localizados.

Un problema añadido se deriva, como ya se señaló en el apartado sobre el estadiaje del cáncer de próstata, que muchos de los cánceres localmente avanzados solo son diagnosticados con certeza tras la realización de una prostatectomía radical.

Cuando la hormonoterapia se utiliza previamente a la intervención quirúrgica o la radioterapia, su objetivo es prevenir la estimulación androgénica del tumor, reduciendo así la carga tumoral, facilitando la cirugía o la radioterapia posteriores, y su papel ya ha sido abordado en un apartado previo.

4.4.1.1. La vigilancia expectante

La opción de **vigilancia expectante**, y tratamiento paliativo posterior si se considera necesario, es una posibilidad en pacientes con edades avanzadas que tengan otras enfermedades graves y que tienen una expectativa de vida relativamente corta (Kirby 1998).

No hemos encontrado estudios que comparen esa opción de vigilancia expectante frente a las opciones de intervención terapéutica activa tras el diagnóstico.

Adolfsson (1999) presenta los resultados de una serie clínica de 50 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y edad media al diagnóstico 71 años, todos seguidos durante 12 años o hasta que morían, que solo eran tratados si presentaban síntomas o por petición de los pacientes. Las tasas de supervivencia específica por cáncer de próstata eran del 90%, 74% y 70% a los 5, 10 y 12 años. Las tasas de supervivencia general, por todas las causas de muerte, eran del 68%, 34% y 26% en esos mismos periodos. Los autores concluyen que aunque la supervivencia específica es inferior a la de pacientes con estadio no avanzado, la vigilancia expectante es una opción planteable para personas con esperanza de vida inferior a los 10 años.

4.4.1.2. Comparaciones entre tratamientos activos

Fellows (1993) aleatoriza a 277 pacientes con estadios T2-T4 NXMO, a recibir **radioterapia** sola, **orquidectomía** sola o ambas combinadas. La orquidectomía, tanto sola como combinada con radioterapia, produjo un significativo retraso en la detección de metástasis comparada con la radioterapia sola. No encontraban diferencias entre los tratamientos en lo referente a control local de la enfermedad o la supervivencia global.

Akakura (1999) compara la **prostatectomía** frente a la **radioterapia** en pacientes con tumores en estadios B2 y C, tratados previamente durante 8 semanas con 300 mg diarios de difosfato de dietilbestrol, tratamiento que continuaba a menor dosis tras la intervención en los casos en que la enfermedad progresara. 46 pacientes fueron tratados con prostatectomía radical y 49 con radioterapia externa con 40 a 50 Gy en la pelvis y un *boost* de 20 Gy en el área prostática. Tras un seguimiento con una mediana de 58 meses, la tasa de supervivencia específica por cáncer de próstata era de 96,6% en el grupo de cirugía, frente al 84,6% en el de radioterapia ($p=0,024$), y la tasa de supervivencia libre de enfermedad era de 90,5% y 81,2% ($p=0,044$) respectivamente. No obstante más pacientes del grupo cirugía se quejaron de incontinencia y un cuestionario de calidad de vida reveló que ésta estaba menos afectada en los tratados con radiación.

Del Regato (1993) publicó los resultados de 372 pacientes (T3N0M0) tratados con radioterapia, de los cuáles el 47% fallecieron de su cáncer de próstata pero otro 44% murieron de enfermedades intercurrentes sin evidencia de enfermedad tumoral.

El National Cancer Institute de Estados Unidos de America, recomienda como primera opción en estos pacientes el tratamiento con radioterapia.

4.4.1.3. Las terapias hormonales solas, sean continuas o intermitentes

Kirby (1998) considera que el desarrollo de los análogos de la LHRH y de los anti-andrógenos no-esteroideos ha proporcionado una nueva generación de terapias hormonales que reducen la concentración intraprostática de dihidrotestosterona por encima del 80%, esto es comparable a la reducción que puede ser lograda por medio de la orquidectomía. Ese tratamiento hormonal reduce el volumen tumoral y retrasa la progresión de la enfermedad hasta en un 80% de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. La

Osteba 02-06

ablación androgénica conlleva a la muerte celular programada (apoptosis) de las células andrógeno-sensitivas, pero este proceso no elimina totalmente las células malignas.

La terapia de ablación hormonal convencional para el cáncer de próstata localmente avanzado implica el uso de análogos de la LHRH en forma *depot*, precedidos y acompañados por un antiandrógeno durante al menos de 2 a 6 semanas.

Casanova (1999) considera que la hormonoterapia en estos pacientes solo estaría indicada en pacientes de edad avanzada y con esperanza de vida muy corta, ya que es una herramienta terapéutica de duración limitada en el tiempo, con una respuesta media estimada de tres a cuatro años. A largo plazo todos los pacientes desarrollarán progresión local, precisando resecciones transuretrales desobstructivas en un 30-33% y derivación urinaria en el 8%.

Se ha sugerido también que la ablación androgénica continua puede de hecho aumentar la tasa de progresión del cáncer de próstata a un estado andrógeno-independiente. Por ello actualmente el interés se centra en el uso de **terapia intermitente**, donde se administra tratamiento endocrino durante 32 semanas, siempre que el nivel de PSA esté en valores normales a las 32 semanas, y después se para temporalmente el tratamiento. Se reinstaura el tratamiento endocrino cuando el nivel de PSA vuelve a los niveles que tenía cuando se diagnosticó el cáncer y ese nivel era inferior a 20 ng/ml; en pacientes en que el nivel inicial era igual o superior a 20, se reinstaura el tratamiento cuando el PSA es superior a esa cifra.

Ese régimen de administración intermitente permite que la testosterona sérica vuelva a niveles normales, estimulando por tanto las células atroficas convirtiéndolas en sensibles a la posterior ablación androgénica.

En la actualidad están en marcha varios ensayos clínicos que evalúan esa terapia intermitente y hasta que se disponga de los resultados algunos autores consideran que debe considerarse como una opción aún en investigación (Kirby 1998).

No hay evidencia de buena calidad que apoye que ninguna opción terapéutica es mejor que otras o que la opción de vigilancia expectante en el abordaje del cáncer de próstata localmente avanzado. La decisión que se tome debe hacerse teniendo en cuenta la esperanza de vida del paciente, si existe o no comorbilidad seria y sus preferencias. El uso de terapia hormonal continuada de entrada no parece estar justificada más que en

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

pacientes con esperanza de vida muy corta y el papel de la terapia hormonal intermitente está siendo evaluada en ensayos clínicos en marcha.

4.4.2. Enfermedad diseminada

El cáncer de próstata diseminado, se caracteriza por la infiltración de órganos vecinos (estadio T4) y/o afectación de ganglios y metástasis estructuras lejanas a la próstata (estadios N1 o superior, M1 o superior). El cáncer de próstata diseminado está asociado con una alta mortalidad, en torno al 75% a los 5 años (Kirby 1998).

En estos estadios la finalidad del tratamiento es paliativa, buscándose minimizar la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Dada la hormonodependencia del cáncer de próstata, la supresión androgénica es el tratamiento de elección en esos pacientes, desde la década de los 40 del siglo pasado.

4.4.2.1. La supresión o bloqueo androgénico

Los testículos proveen mucha, pero no toda, la producción androgénica, producción que puede ser eliminada por medio de la **supresión androgénica (SA)**.

La **supresión androgénica (SA)** puede conseguirse de las siguientes maneras:

- la castración quirúrgica, u orquidectomía,
- el uso de agonistas de las hormonas liberadoras de la hormona luteínica -LHRH agonistas- (leuprolide, goserelina, buserelina, triptorelina), que es una forma de castración química,
- el uso de fármacos antiandrogénicos, como los no esteroideos (ej.: flutamida, nilutamida, bicalutamida) o esteroides (citrato de ciproterona, megestrol-acetato),
- con tratamientos estrogénicos (dietilestilbestrol, poliestradiol fosfato).

La orquidectomía bilateral, tanto total como subcapsular, ha sido durante años el principal tratamiento para el cáncer de próstata avanzado y es la referencia con la que se comparan el resto de los tratamientos. El dietilestilbestrol se utilizó durante años pero, debido a que su uso se asocia a complicaciones cardiovasculares, ya no se utiliza en esos pacientes.

Los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) producen una castración médica dado que inhiben la producción de testosterona testicular.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Tras la castración quirúrgica o médica persisten bajos niveles androgénicos en plasma, que son principalmente de origen adrenal, y que pueden tener algún efecto estimulador en metástasis hormono-sensibles. Ese efecto residual puede ser reducido aún más con un tratamiento a largo plazo con un producto antiandrogénico.

La combinación del tratamiento de supresión androgénica junto al uso de un antiandrógeno se denomina **Bloqueo Androgénico Máximo (BAM)**, o Bloqueo Androgénico Combinado.

Debe tenerse en cuenta que las opciones comentadas no están exentas de efectos secundarios, siendo los más frecuentes la ginecomastia, la impotencia, la disminución de la libido, las crisis de sofocación, las náuseas y la pérdida del vello.

La orquidectomía provoca efectos secundarios similares, aunque menos severos, y puede provocar osteoporosis.

4.4.2.2. Estudios que comparan entre sí diversas formas de supresión androgénica

Nos basaremos en este apartado en las conclusiones del **meta-análisis** de Seinfeld y Aronson (Aronson 1999; Seinfeld 2000) que recoge los ensayos clínicos aleatorizados que comparan diversas formas individuales de tratamiento de supresión androgénica.

Para comparar la efectividad de los distintos tratamientos consideran que la orquidectomía, o el tratamiento con dietilelbestrol, es la referencia de comparación del resto de tratamientos.

El meta-análisis intenta contestar a cuatro preguntas:

- 1) ¿cuál es la efectividad de los agonistas de la LHRH comparados con la orquidectomía o el dietilelbestrol?;
- 2) ¿cuál es la efectividad de los antiandrógenos comparados a la orquidectomía, el dietilelbestrol o agonistas de la LHRH?;
- 3) ¿hay diferencias de efectividad entre los distintos agonistas de la LHRH?;
- 4) ¿hay diferencias de efectividad entre los distintos antiandrógenos?.

Osteba 02-06

Encuentran 24 estudios que recogían resultados en más de 6600 pacientes, y recogen también datos de ensayos en fase II que analizan los abandonos del tratamiento (lo que consideran como el indicador más fiable de efectos adversos relevantes) y los estudios que analizan el efecto en calidad de vida.

El meta-análisis combinaba los resultados de supervivencia global a los dos años, usando un modelo de efectos aleatorizados y los resultados los presentan como la razón de riesgos (*hazard ratio*) de cada opción comparada con la orquidectomía (si menor que uno mejor que orquidectomía y si mayor de 1 peor que orquidectomía).

Los diez estudios que comparan distintos agonistas de la LHRH (leuprolide, buserelina y goserelina) y que incluían 1908 pacientes, no encuentran diferencias significativas entre ellos en relación a la supervivencia global. La razón de riesgos de esos productos en conjunto, frente a la orquidectomía era de 1,262 (I.C. 95%: 0,915 a 1,386).

No había tampoco diferencias sustanciales entre los distintos agonistas de la LHRH, aunque los intervalos de confianza eran mayores para leuprolide (razón de riesgos de 1,0994; I.C. 0,207 a 5,835) y (razón de riesgos de 1,1315; I.C. 0,533 a 2,404) que para la goserelina (razón de riesgos de 1,1172; I.C. 0,898 a 1,390).

El meta-análisis de ocho ensayos aleatorizados, que incluían 2717 pacientes, encuentra que los pacientes tratados con productos antiandrogénicos no esteroideos comparados a la orquidectomía, estaban asociados a una menor supervivencia global. La razón de riesgos frente a orquidectomía era de 1,2158, con intervalo de confianza de 0,988 a 1,496.

El meta-análisis de los 5 estudios que comparan ciproterona, antiandrógeno esterooidal, frente a orquidectomía, con 1.123 pacientes, encuentra una razón de riesgos frente a la orquidectomía de 1,2027 (I.C. 95% 0,592 a 2,433) lo que en opinión de los autores del meta-análisis sugeriría que la ciproterona no es superior a los antiandrógenos no esteroideos.

Debido a las diferencias metodológicas entre los 11 ensayos clínicos que analizaban el impacto de las diferentes terapias (orquidectomía o tratamientos hormonales) en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad, no pudieron realizar un análisis combinado de los estudios, pero no encontraron diferencias significativas entre los distintos tratamientos. La median de tiempo libre de progresión clínica variaba entre los 12 y los 24 meses. El porcentaje de

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

pacientes que estaba libre de progresión de la enfermedad a los dos años, se encontraba entre el 30% y el 55% según los estudios.

Los abandonos del tratamiento eran menos frecuentes en los usuarios de agonistas de la LHRH (del 0% al 4%) que en los de antiandrógenos no-esteroides (4% al 10%).

El estudio de Iversen (2000), publicado posteriormente al meta-análisis comentado, aporta los datos combinados de dos ensayos clínicos aleatorizados en 480 pacientes con cáncer en estadios T3 – T4 sin metástasis, aleatorizados a 150 mg de bicalutamida o a castración por medio de orquidectomía o 3,6 mg de acetato de goserelina cada 28 días. Tras una mediana de seguimiento de 6,3 años, no encuentran diferencias significativas de supervivencia global entre los dos grupos o en el tiempo de progresión de la enfermedad. Los pacientes tratados con bicalutamida tenían mejores resultados en lo referente a los parámetros utilizados para medir el impacto en calidad de vida, el interés sexual ($p=0,029$) y la capacidad física ($p=0,046$) después de 12 meses del tratamiento. Los efectos secundarios adversos más frecuentes en el grupo castración eran los sofocos (50% frente a 13 % en el otro grupo) y en el grupo tratado con bicalutamida la ginecomastia (49,4% frente a 4,4%) y el dolor en el pecho (40,1% frente a 1,9%).

Dado que los tratamientos de bloqueo androgénico tienen efectos secundarios no despreciables, Vaughn (2000) plantea la pregunta de cuál es el momento más adecuado para iniciar el tratamiento, si en el momento de diagnosticarse el cáncer diseminado o si hacerlo cuando empieza la sintomatología o se demuestra que la enfermedad progresa. El primer estudio VACURG, publicado en 1973, sugería que era mejor esperar a la aparición de síntomas.

Un estudio más reciente del Medical Research Council Prostate Cancer Working Party (1997) aleatorizaba 938 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o con metástasis asintomáticas a recibir bien tratamiento inmediato con orquidectomía o un análogo de la LHRH, bien tratamiento diferido al comienzo de síntomas. El tratamiento diferido se asociaba a una mayor progresión clínicamente significativa de la enfermedad y en pacientes sin evidencia inicial de metástasis se asociaba con un aumento del riesgo de morir por cáncer de próstata. No obstante, Vaughn (2000) considera que, dado que no estaban estandarizados ni el seguimiento de los pacientes ni los criterios de inicio del tratamiento diferido, los resultados podían estar sesgados a favor del tratamiento precoz.

Osteba 02-06

Messing (1999) en un ensayo aleatorizado con 98 pacientes encuentra que comparado con la observación la ablación inmediata por medio de orquidectomía o de agonistas de la LHRH mejoraba la supervivencia de pacientes operados con prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica donde se había comprobado que tenían afectación ganglionar. Tras una mediana de 7,1 años de seguimiento 7 de los 47 pacientes que recibieron tratamiento antiandrogénico inmediato murieron por 18 de los 51 no tratados ($p=0,02$).

El informe para la Agency for Health Care Policy and Research (Aronson 1999), realizado por el mismo equipo del meta-análisis de Seidenfeld, considera que los estudios previos sobre el tratamiento del cáncer de próstata diseminado están realizados en poblaciones de pacientes de cáncer de próstata muy diferentes a las actuales. Muchos de los pacientes en los que se diagnostica que la enfermedad está diseminada han sido sometidos previamente a intervenciones como la prostatectomía radical o la radioterapia. Plantean entre las prioridades de investigación la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que analicen la eficacia de distintas estrategias de inicio de la supresión androgénica, incluyendo el tratamiento al detectarse progresión bioquímica, la terapia intermitente y la neoadyuvante. Remarcan la importancia de que lo clave es valorar el impacto en la supervivencia, pero enfatizan la necesidad de evaluar cualquier ventaja de supervivencia en relación al impacto de las terapias en la calidad de vida de los pacientes y el riesgo y severidad de los efectos adversos.

Todos ellos son datos claves para facilitar la información a los pacientes y la toma compartida de decisiones terapéuticas.

El citado informe de Aronson (1999) realiza también un análisis de coste-efectividad comparando la orquidectomía y el resto de opciones de supresión androgénica (antiandrógenos y agonistas de la LHRH) y concluye que la orquidectomía es la mejor opción, tanto por su mayor efectividad, medida en Años de Vida Ajustados por Calidad, como por sus menores costes.

Basándonos en evidencia de buena calidad, proveniente de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con cáncer de próstata diseminado, se puede afirmar que tanto la orquidectomía como los análogos de la LHRH tienen similares resultados en lo referente a supervivencia de los pacientes y en lo referente al tiempo libre de progresión de la enfermedad. No parece tampoco haber diferencias significativas de resultados de distintos análogos de la LHRH entre sí, aunque no hay ensayos clínicos que hayan realizado comparaciones directas entre ellos.

Por su parte comparados a la orquidectomía los tratamientos con antiandrógenos no esteroideos están asociados a una menor supervivencia global.

No hay evidencia suficiente para poder concluir cuál es el momento más adecuado para empezar el tratamiento si en el momento de detección de la diseminación de la enfermedad o si cuando se produce sintomatología relevante o cuando progresa, aunque un estudio encuentra mejora de supervivencia en pacientes con cáncer de próstata diseminado, que previamente habían sido operados con prostatectomía radical, y en los que se instauraba tempranamente el tratamiento antiandrogénico.

4.4.2.3. Ensayos clínicos que comparan la supresión androgénica y el bloqueo androgénico máximo

Se han publicado cinco meta-análisis que analizan el impacto del denominado bloqueo androgénico máximo, (Caubet 1997; Aronson 1999; Bennett 1999; Schmitt 2000; Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group 2000).

Dado que el meta-análisis del Grupo Colaborativo es el más actualizado e incluye más estudios que los demás, abordaremos un poco con detalle los resultados de este último estudio.

El meta-análisis del "Prostate Cancer Trialist Collaborative Group"

El estudio del Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) analizaba la **mortalidad** en pacientes con cáncer de próstata avanzado tratados con una de ambas opciones.

Los ensayos clínicos incluidos eran aquellos que habían comenzado antes de 1991 y que comparaban la Supresión Androgénica (SA) y el Bloqueo Androgénico Máximo (BAM). El BAM incluiría la SA más la inmediata administración de un antiandrógeno administrado al menos durante un año.

Encontraron 36 estudios, en uno de los cuales vieron que no estaban aleatorizados los tratamientos y 4 estudios en los que el tratamiento antiandrogénico era menor de 1 año. De los 31 estudios restantes en 4 de ellos no pudieron obtener datos, pero eran estudios pequeños que incluían solo 183 pacientes (2% del total.)

Osteba 02-06

Obtuvieron datos individuales de los pacientes de los 27 estudios restantes, esto es de 8275 pacientes (98% del total), de los cuales 88% tenían metástasis y el 12 % eran cánceres localmente avanzados. La mitad de los pacientes tenían más de 70 años y el seguimiento típico era alrededor de 5 años.

En la tabla de la página siguiente se aportan datos acerca de los estudios de este meta-análisis.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Tabla 7. Ensayos Clínicos Aleatorizados comparando Bloqueo Androgénico Máximo (BAM) frente a Supresión Androgénica (SA) en cáncer de próstata avanzado

Inicio	Referencia	Estudio	Regimen de BAM *	Regimen de AS	Pacientes
Estudios con Nilutamida: 1688 hombres (20%)					
1983	Brisset 1987	F/82/908/03	Orquidectomía+N150/300 (24)	Orquidectomía+ placebo	191
1983	Navratil 1987	F/82/908/01	Orquidectomía or buserelina + N 300 (24)	Orquidectomía or buserelina + placebo	208
1984	Béland 1990	CDN/83/908/05	Orquidectomía+ N 300 (24)	Orquidectomía+ placebo	208
1984	Namer 1990	F/84/908/01	Orquidectomía+ N 300 (24)	Orquidectomía+ placebo	151
1985	Bertagna 1994	ZA/85/908/02	Orquidectomía+ N 300 (24)	Orquidectomía+ placebo	11
1986	Dijman 1997	FF/86/908/01	Orquidectomía+ N 150 (18)#	Orquidectomía+ placebo	457
1986	Knönagel 1989	CH/85/908/05	Orquidectomía+ N 300 (24)	Orquidectomía+ placebo	51
1986	Crawford 1990	GHBA-606	Leuprolide + N 150 (18)#	Leuprolide/placebo	411
Estudios con Flutamida: 4803 hombres (57%)					
1985	Crawford 1989	NCI/INT-0036	Leuprolide + F 750	Leuprolide + placebo	617
1985	Schulze 1988	118,630/1511/WPS G	Orquidectomía o Goreselina + F 750	Orquidectomía o goreselina	110
1986	Tyrrell 1993	118,630/1509/IPCS G	Goreselina + F 750	Goreselina	586
1986	Denis 1998	EORTC-30853	Goreselina + F 750	Orquidectomía	327
1986	Lversen 1993	DAPROCA	Goreselina + F 750	Orquidectomía	262
1986	Fourcade 1993	118,630/1507	Goreselina + F 750	Orquidectomía+ placebo	245
1986	Zalcborg 1996	M85712	Orquidectomía + F 750 (24)	Orquidectomía+ placebo	223
1986	Delaere 1987	M95713	Orquidectomía + F 750 (24)	Orquidectomía+ placebo	330
1987	Boccardo 1993	PONCAP	Goreselina + F 750	Goreselina	319
1987	Ferrari 1996	Modena	Buserelina + F 750	Buserelina	122
1988	Eisenberger1998	NCI/INT-0105	Orquidectomía + F 750	Orquidectomía+ placebo	1385
1989	Bono 1998	Varese	Leuprolida+ F 750	Leuprolida+ F 15 días	277
Estudios con Acetato de Ciproterona: 1784 hombres (21%)					
1981	Robinson 1995	EORTC 30805	Orquidectomía + ACP 150	Orquidectomía	238
1984	Di Silverio 1990	118, 630/ 1502	Goreselina + ACP 200	Goreselina	195
1984	Di Silverio 1990	118, 630/ 1503	Goreselina + ACP 200	Goreselina	133
1984	De Voogt 1984	EORTC 30843	Orquidectomía o buserelina+ ACP 150	Orquidectomía o buserelina + ACP 14 días	368
1984	Jorgensen 1993	SPCG-2	Orquidectomía + ACP 150(36)	Orquidectomía + placebo	285
1986	Thorpe 1994	BPCRGT/SCH-262	Goreselina + ACP 300	Goreselina	343
1988	Theib 1996	SAG-87/168	Decapeptil + ACP 100 (36)	Decapeptil + placebo	222
Estudios con datos no disponibles: 183 hombres (2%)					
1990	Rana 1995	WGH-1	Orquidectomía + F 750	Orquidectomía +	20
1971	Klosterhalfen1987	Hamburg-1	Orquidectomía + ACP 300	Orquidectomía + placebo	77
1977	Klosterhalfen1973	Hamburg-2	Orquidectomía + ACP 100	Orquidectomía + placebo	42
1987	Williams 1990	RPMS-2	Orquidectomía + ACP 300	Orquidectomía	44

*La dosis del antiandrógeno es en mg/día y la duración es en meses y va entre paréntesis. N= Nilutamida; F= Flutamida; ACP= Acetato de Ciproterona. #: Nilutamida 300 mg durante el primer mes.

De los 8275 de los que se disponía de datos 5932 (72%) murieron durante el seguimiento, en torno al 80% de las muertes fueron atribuidas al cáncer de próstata. La supervivencia a los 5 años era del 25,4 % para los tratados con Bloqueo Androgénico Máximo frente al 23,6% para los tratados solo con supresión androgénica, siendo una ganancia no significativa del 1,8% (Error Estandar 1,3; logrank 2p=0,11).

No encontraron heterogeneidad significativa en el efecto de los tratamientos (BAM o SA) al analizar por edades o estadio de la enfermedad.

Entre los pacientes tratados con acetato de ciproterona en el BAM, el resultado era ligeramente inferior al tratamiento con solo AS (supervivencia a los 5 años del 15,4% frente al 18,1%; diferencia -2,8% [Error estandar 2,4; logrank 2p=0,04 adverso]). Las muertes por causas no relacionadas con el cáncer de próstata eran responsables aparentemente de los efectos adversos de ese fármaco.

Los pacientes tratados con nilutamida o flutamida en BAM presentaban resultados ligeramente favorables al compararse con pacientes tratados solo con supresión androgénica (supervivencia a los 5 años del 27,6% frente al 24,7%; diferencia de 2,9% [Error estandar 1,3; logrank 2p=0,0005]).

Los autores del meta-análisis interpretan que en los pacientes con cáncer de próstata avanzado la incorporación de un producto antiandrogénico al tratamiento de supresión androgénica produce un incremento de la supervivencia del 2 al 3% (dependiendo de si se incluyen o no los estudios con acetato de ciproterona), pero que el rango de incertidumbre acerca del verdadero tamaño de ese beneficio puede variar en un rango del 0% al 5%.

Tyrrell (2000) publicaba los resultados finales de supervivencia a diez años de seguimiento, de su estudio incluido en el meta-análisis anterior pero solo con los datos previos publicados a los 5 años de seguimiento. Con datos de 583 pacientes con cáncer de próstata avanzado (55% M1 y 45% M0) que habían sido aleatorizados a goseselina sola, o a goseselina combinada con flutamida encuentra un pequeño beneficio pero no significativo en los tratados con terapia combinada (razón de riesgos 0,88, I.C. 95%: 0,73 a 1,06). El análisis por subgrupo de extensión, M0 y M1 encontraba similares resultados. Concluyen que no hay diferencias de supervivencia a largo plazo entre castración sola o bloqueo androgénico máximo.

El estudio (SPCG)- 5 del Scandinavian Prostatic Cancer Group (Hedlund 2000), no incluido en ese meta-análisis, analiza el posible impacto del uso de estrógenos en lo referente a la aparición de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad por ellas. Analizaba 915 pacientes con cáncer de próstata avanzado aleatorizados a tratamiento con un estrógeno o a bloqueo androgénico máximo. El tratamiento estrogénico consistía en fosfato de estradiol, 240 mg, intramuscular administrado en cinco dosis cada dos semanas durante las

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

primeras 8 semanas, seguidas de un tratamiento de mantenimiento de 240 mg cada mes. El otro grupo, bien era tratado con orquidectomía bilateral o bien con triptorelina, 3,75 mg, cada mes, combinado con flutamida oral, 250 mg tres veces al día. La decisión entre orquidectomía o triptorelina era tomada por el propio paciente o su médico. Tras una mediana de seguimiento de 18,5 meses, no encuentran diferencias entre los dos grupos en cuanto a mortalidad general ni en mortalidad específica por enfermedad cardiovascular. Tampoco encuentran diferencias entre los tratados con orquidectomía y los tratados con triptorelina.

Kuriyama (2001) en 136 pacientes tratados todos con bloqueo androgénico máximo, con orquidectomía bilateral y 200 mg diarios de dietilelbestrol, los aleatorizaba a recibir o no un tratamiento añadido de 400 mg diarios de UFT. 131 pacientes fueron seguidos una mediana de 4 años. Ambos grupos mostraban similar respuesta inicial tratamiento a las 12 semanas, efectos secundarios y cambio en la puntuación de calidad de vida al año de tratamiento. Había una supervivencia libre de progresión significativamente mayor en el grupo UFT y una mejor, pero no significativa, supervivencia específica por cáncer.

Sarosdy (2000) realiza un análisis de exploratorio para analizar el impacto de la **duración del tratamiento**, en 812 pacientes de estadio D2 de un ensayo clínico aleatorizado previo, que habían sobrevivido más de dos años tras el diagnóstico y el inicio del tratamiento (un grupo con bicalutamida y otro con flutamida, además de una inyección mensual de leuprolida o goreselina en todos los pacientes). Tras una mediana de seguimiento de tres años, concluyen que la supervivencia era mayor en quienes habían recibido más de 120 días de tratamiento que en quienes lo había recibido menos de 120 días (mediana de supervivencia de 1035 días frente a 302 días). En cualquier caso debe tenerse en cuenta que en el estudio no aleatorizaban a recibir tratamiento con una u otra duración.

Aronson (1999) que había realizado también un meta-análisis sobre el tema del Bloqueo Androgénico Máximo, considera que la hipótesis de que el bloqueo androgénico máximo, producido por la combinación de terapias, puede proporcionar un beneficio mayor que la monoterapia, no está apoyada por la evidencia disponible, tanto para todos los varones con cáncer de próstata avanzado o como para subgrupos de ellos con mejores factores pronósticos.

Osteba 02-06

Aronson (1999) considera además que no merece la pena continuar realizando estudios en esa área, dado que próximos estudios agregados a los previos es muy improbable que cambien el resultado actual.

Encontraban mejoras de supervivencia en tratados con bloqueo androgénico máximo: tres ensayos aleatorizados, con mejora en la mediana de supervivencia de 3,7 a 7 meses; el meta-análisis de Aronson (1999) que encontraba una razón de riesgos de supervivencia a 5 años de 0,84 (IC 95%: 0,805 a 0,942) y el meta-análisis de Caubet (1997), que se limitaba a analizar estudios donde se usaban antiandrógenos no esteroideos (razón de riesgos 0,84; IC: 95% 0,76 a 0,93). No obstante Aronson señala que aunque los meta-análisis encontraban una diferencia estadísticamente significativa de supervivencia a los 5 años, la magnitud de la diferencia era de cuestionable relevancia clínica.

Schmitt (2000), autor de otro meta-análisis, concluía también que el Bloqueo Androgénico Máximo produce un modesto aumento de la supervivencia general y específica a cinco años, pero que está asociada a un aumento en la aparición de efectos adversos y a una reducción de la calidad de vida. Los efectos adversos ocurrían más frecuentemente en tratados con bloqueo máximo, y ocasionaban el abandono del tratamiento en 10% de pacientes tratados con él. La calidad de vida solo fue medida en un estudio y era favorable a los pacientes tratados solo con orquidectomía, que tenían menos diarreas y mejor funcionamiento emocional a los 6 meses.

Laufer (2000) en una revisión de los ensayos y meta-análisis publicados concluye también que la evidencia existente no apoya el uso rutinario del bloqueo androgénico máximo como primera opción en pacientes con cáncer de próstata metastásico.

Tanto el estudio de Aronson (1999) como el de Bayoumi (2000), que realizan una evaluación del coste efectividad de esas opciones en EE.UU., ambos concluyen que la opción más coste-efectiva es la orquidectomía para los hombres que la acepten. El bloqueo androgénico máximo sería la opción menos atractiva por dar poco beneficio a un coste relativamente alto.

La evidencia disponible, procedente del meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, no encuentra diferencias significativas que favorezcan el uso del bloqueo androgénico máximo frente a la castración quirúrgica u hormonal sola. Aunque el bloqueo androgénico máximo se asocia a un incremento en la supervivencia, este incremento es muy pequeño y no está claro si compensa el impacto en pérdida de calidad de vida debido a los mayores efectos adversos del bloqueo máximo.

4.4.3. El abordaje del escape hormonal

Una complicación típica que se produce al instaurar un tratamiento antiandrogénico en pacientes con cáncer de próstata diseminado es la exacerbación sintomatológica, denominada *flare-up* en inglés, que para evitarla se ha propuesto el uso de terapia hormonal.

Solo hemos encontrado un ensayo clínico aleatorizado que aborda específicamente este tema.

Tsushima (2001) publica los resultados de un ensayo clínico aleatorizado diseñado para determinar cuál es el mejor momento de inicio de la administración de flutamida para prevenir el “*flare-up*” que suele acompañar a la instauración del tratamiento con análogos de la hormona liberador a de la gonadotropina. Aleatoriza 26 pacientes con cáncer de próstata y altos niveles de PSA a cinco grupos: tratamiento solo con inyección de 3,75 mg de leuprorelina *depot*; los otros cuatro grupos de 5 pacientes eran tratados además con 375 mg diarios de flutamida oral, un grupo comenzaba el tratamiento con flutamida el mismo día de la inyección de leuprorelina, y los otros una, dos y cuatro semanas previamente a la leuprorelina. El tratamiento previo con flutamida incrementaba los niveles séricos de testosterona, pero el crecimiento brusco de la testosterona tras la administración de leuprorelina era casi igual en los cinco grupos. En los pacientes tratados conjuntamente con flutamida y leuprorelina, tras el tratamiento con esta última, el nivel medio de PSA no excedía del nivel previo al uso de leuprorelina. La tasa de descenso del PSA en los pacientes que recibían los dos productos a la vez mostraba un decline comparable al observado en los pacientes tratados previamente con flutamida. Concluyen que la administración simultánea de ambos productos es suficiente para prevenir el *flare-up*.

4.4.4. Pacientes con metástasis hormono-independientes

Este es un área en el que se han realizado un buen número de ensayos clínicos de tipo II, analizando eficacia in vitro y toxicidad pero en el que existen aún pocos ensayos clínicos de fase III finalizados que analicen la eficacia clínica de las distintas opciones en estos pacientes.

Carles (2000) realiza una revisión de los posibles abordajes del tratamiento del cáncer de próstata hormono-independiente e informa de las distintas opciones que están investigándose actualmente, tales como los citostáticos clásicos, el uso combinado de fosfato de estramustina con citostáticos, la suramina con o sin hidrocortisona, los bifosfonatos, y la radioterapia, bien externa o bien por medio de la administración vía intravenosa de fármacos radioactivos.

Carles (2000) señala que los estudios observacionales con **citostáticos** han demostrado una eficacia limitada de los mismos, con porcentajes de respuestas entre el 5 y el 33% según estudios.

Respecto a la **estramustina** el ensayo clínico de Hudes (1999), en 193 pacientes, compara ese producto el uso de vinblastina sola, 4 mg/m² por bolo intravenosos semanal durante 6 semanas, seguido de dos semanas sin tratar, frente a vinblastina combinada con fosfato de estramustina, 600 mg/m² PO los días 1 a 42 repetidos cada 8 semanas. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostraba una tendencia favorable al tratamiento conjunto (mediana de supervivencia 11,9 meses frente a 9,2) pero no era significativa estadísticamente (p=0,08). El tratamiento combinado era superior en cuanto a tiempo a la progresión (mediana de 3,2 meses frente a 2,2, p<0,001, en el test log rank estratificado); en la proporción de pacientes con PSA \geq 50%, y en la proporción de pacientes con decline sostenido de al menos 3 mediciones mensuales (25.2% v 3.2%, respectivamente; P<0,0001). La granulocitopenia era significativamente menor en tratados con la combinación de productos frente a solo con vinblastina (grado 2, 3, y 4 = 7%, 7%, y 1% frente a 27%, 18% y 9%, respectivamente; p <.0001). La aparición de náusea grado 2 o superior (26% frente a 7%; p =.0002) y de edema de extremidades (22% frente a 8%; p =.005) eran más frecuentes en tratados con los dos productos. Los autores consideran que los resultados animan a continuar estudiando el efecto de combinaciones de estramustina con otros productos en este tipo de enfermos.

Small (2000) compara en 456 pacientes tratar durante 78 días con suramina más hidrocortisona (40 mg/día) frente a hidocortisona más placebo, en un

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

ensayo clínico aleatorizado. La reducción media en dolor y en consumo de opiáceos era mayor en pacientes tratados combinadamente con suramina e hidrocortisona. El 43% de pacientes recibiendo la terapia combinada respondieron al dolor frente al 28% en el grupo con hidrocortisona más placebo ($p=0,001$) y además la duración de la respuesta fue más prolongada mediana de 240 días frente a 69 días ($p=0,0027$). El tiempo de progresión de la enfermedad era mayor en tratados con suramina y el descenso de PSA también. La supervivencia era similar en ambos grupos, y la calidad de vida era similar siendo la mayoría de los efectos adversos moderados y fácilmente manejables médicamente.

Brundage (2000) realizó una revisión sistemática sobre el papel del **estroncio⁸⁹ en pacientes con metástasis óseas**, resistentes al tratamiento hormonal, y encuentran tres ensayos clínicos aleatorizados, uno que lo compara con la radiación convencional y dos que lo comparan con placebo.

Uno de los estudios comparando con placebo encontraba más eficacia en paliar los síntomas por medio del uso del estroncio y el otro estudio no encontraba beneficio.

El estudio que compara estroncio frente a radioterapia concluía que ambos tratamientos eran similares en lo referente a supervivencia o a mejora del dolor. La mejora del dolor se mantenía al menos hasta los tres meses en porcentajes similares de pacientes.

El estroncio puede ocasionar supresión de médula ósea pero las secuelas clínicamente significativas son muy poco comunes.

Brundage (2000) no recomienda el uso rutinario del estroncio como terapia adjunta a la radioterapia.

Un ensayo clínico aleatorizado con 118 pacientes (Serafini 1998) compara la eficacia de otro fármaco radioactivo, **samarium¹⁵³ con lixidronam**, frente a placebo, en pacientes con metástasis dolorosas secundarias a varios tipos de cáncer, no solo de próstata. Encuentran que los tratados con una dosis de 1,0 mCi/kg de producto activo tenían reducciones significativas en mediciones realizadas en cada una de las cuatro primeras semanas tanto en evaluaciones por pacientes como por los médicos, en lo referente al dolor como al uso de opiáceos. Encontraron una reducción del dolor en el 62 a 72% de pacientes durante las 4 primeras semanas, siendo marcada o completa la desaparición

Osteba 02-06

del dolor en el 31% a la cuarta semana. El dolor persistía a las 16 semanas en el 43% de los pacientes que recibían la droga activa.

Encontraron una correlación significativa ($p = 0,01$) entre la reducción del consumo de opiáceos y las puntuaciones de dolor en los pacientes del grupo tratamiento. La supresión de médula ósea era moderada y reversible, no asociada con toxicidad de grado 4.

En conclusión se puede decir que no hay evidencia suficiente de que ningún tratamiento consiga mejoras relevantes en la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata diseminado y metástasis hormono-independientes, y las mejoras encontradas en lo referente a disminución del dolor deben ser contrastadas con la toxicidad y efectos secundarios y altos costes de algunos de esos tratamientos.

Hasta que no se terminen y publiquen los resultados de numerosos ensayos clínicos en marcha no se dispondrá de evidencia de buena calidad para aclarar de manera fiable qué opciones de tratamiento son más efectivas y seguras en los pacientes con metástasis hormono-independientes del cáncer de próstata.

V. Bibliografía

5.- BIBLIOGRAFÍA

1. ADOLFSON J, STEINECK G, HEDLUND PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol* 1999; 161: 505 – 508.
2. AKAKURA K, ISAKA S, AKIMOTO S ET AL. Long-term results of a randomised trial for the treatment of stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology* 1999; 54: 313 – 318.
3. ALBERTA HERITAGE FOUNDATION FOR MEDICAL RESEARCH. Brachytherapy for treatment of prostate cancer. 1997.
4. ALBERTA HERITAGE FOUNDATION FOR MEDICAL RESEARCH. Cryosurgery for prostate cancer. 1998.
5. ALBERTSEN PC, HANLEY JA, GLEASON DF, BARRY MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975 – 980.
6. ALBERTSEN PC, HANLEY JA, HARLAN LC, GILLILAND FD, HAMILTON A, LIFF JM, STANFORD JL, STEPHENSON RA. The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer: a population based analysis. *J Urology* 2000;163:1138-1143.
7. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. ACR Appropriateness Criteria™: Radiation Oncology of the Prostate. Prostate Work Group. 1999-2000
8. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. ACR Appropriateness Criteria™: Permanent source brachytherapy for prostate cancer. Prostate Work Group. 1999.
9. AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. ACR Appropriateness Criteria™: Radiation Oncology of the Prostate. Prostate Work Group. 2000.
10. ANDERSON D. Shared decision-making programs: descriptive analysis of experience with shared decision making programs in VA. *Technology Assessment Program* 1997, 6, pp.1-12.
11. ANGULO JC, AKDAS A, EBERLE JM, HÄGGMAN M, MALMSTRÖM P, PONTES EJ, SÁNCHEZ-CHAPADO M, TURKERI L, WOOD DP. Comparación entre pacientes considerados candidatos para prostatectomía radical en instituciones académicas de distintos países. *Arch Esp de Urol* 1998, 51, 10: 957-964.
12. ARONSON N, SEIDENFELD J, SAMSON DJ. Relative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Methods of Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostatic Cancer. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 4, January 1999. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, MD.
13. ASBELL SO, KRALL JM, PILEPICH MV, BAERWALD H, SAUSE WT, HANKS GE. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1307 – 1316.
14. AUA – AMERICAN UROLOGIC ASSOCIATION. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel. Report on the management of clinically localized prostate cancer. *Clinical Practice Guidelines*. 1995.
15. BAGSHAW MA. Radiotherapeutic treatment of prostatic carcinoma with pelvic node involvement: II. *Urol Clin North Am* 1984;2:297-303.
16. BAYOUNI AM, BROWN AD, GARBER AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1731 – 1739.
17. BÉLAND G, ELHILALI M, FRADET Y, ET AL. A controlled trial of castration with and without nilutamide in metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* 1990; 66 (5 suppl): 1074-79.
18. BENNETT CL, TOSTESON TD, SCHMITT B, WEINBERG PD, ERNSTOFF MS, ROSS SD. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer. A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using

- flutamide. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 1999;2:4-8.
19. BENOIT RM, NASLUND MJ, COHEN JK. Complications after radical retropubic prostatectomy in the Medicare population. Urology 2000; 56: 116 – 120.
 20. BERTAGNA C, DE GÉRY A, HUCHER M, FRANCOIS JP, ZANIRATO J. Efficacy of the combination of nilutamide plus orchidectomy in patients with metastatic prostatic cancer: a meta-analysis of seven randomized double-blind trials (1056 patients). Br J Urol 1994; 73: 396-402.
 21. BLACKWELL KL, BOSTWICK DG, MYERS RP, ZINCKE H, OESTERLING JE. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. J Urol 1994;151:1565-1570.
 22. BOCCARDO F, PACE M, RUBAGOTTI A, ET AL. Goreselin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer: the Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP) Study Group. Eur J Cancer 1993; 29A: 1088-93.
 23. BOLLA M, GONZALEZ D, WARDE P ET AL. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goreselin. N Eng J Med 1997; 337: 295 – 300.
 24. BOLLA M. Adjuvant Hormonal Treatment with Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer. Eur Urol 1998 Dec;35 Suppl S1:23-26.
 25. BOLLA M, COLLETTE L, GONZALEZ D, WARDE P, DUBOIS JB, MIRIMANOFF R, STORME G, BERNIER J, KUTEN A, PIERART M. EORTC RADIO THERAPY COOPERATIVE GROUP. Long term results of immediate adjuvant hormonal therapy with goreselin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy. A phase II EORTC study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 147.
 26. BONNEY WW, SCHNED AR, TIMBERLAKE DS. Neoadjuvant androgen ablation for localized prostate cancer: pathology methods, surgical end points and meta-analysis of randomised trials. J Urol 1999; 160: 1754 – 1760.
 27. BONO AV, DISILVERIO F, ROBUSTELLI DELLA CUNA G, ET AL. Complete androgen blockade versus chemical castration in advanced prostatic cancer. Analysis of an Italian multicentre study. Urol Int 1998; 60 (suppl 1): 18-24.
 28. BRASSO K, FRIIS S, JUEL K, JORGENSEN T, IVERSEN P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based registry study. J Urol 1999; 161: 524 – 528.
 29. BRISSET JM, BOCCON-GIBOD 1, BOTTO H, ET AL. Anandron (RLI 23908) associated to surgical castration in previously untreated stage D2 prostate cancer. a multicenter comparative study of two doses of the drug and of a placebo. Prog Clin Biol Res 1987; 243A.-411-22.
 30. BRUNDAGE MD, CROOK JM, LUKKA H AND THE GENITOURINARY CANCER DISEASE SITE GROUP. Use of Strontium⁸⁹ in patients with endocrine-refractory carcinoma of the prostate. 2000. CCOPGI Guidelines. Ontario. Canada.
 31. CARLES J, PÉREZ C. Tratamiento del cáncer de próstata hormono-independiente. Rev Oncología 2000; 2 : 67 – 73.
 32. CASANOVA JL, SOLSONA E. Cáncer de próstata. Medicine 1999; 7 (117): 5460 – 5466.
 33. CAUBET JF, TOSTESON TD, DONG EW, NAYLON EM, WHITING GW, ERNSTOFF MS, ROSS SD. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. Urology 1997; 49: 71 – 78.
 34. CHACÓN C, ORLANDO M, MEOLI P, CASAL M, GONZALEZ G, CHACÓN R. Radioterapia 3D conformada(3D-CRT) en cáncer de próstata. [on line]. http://www.aoc.org.ar/revista/SEPTIE_MBRE/radio.htm >27/09/1999
 35. CONSEIL D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ DU QUÉBEC. Brachytherapy and prostate cancer. (CETS 99-5 RE). Montreal: CETS, 2000.
 36. CHA CM, POTTERS L, ASHLEY R, FREEMAN K. Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 391 – 395.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

37. CHAMBERLAIN J, MELIA J, MOSS S, BROWN J. The diagnosis, management and costs of prostate cancer in England and Wales. Health Technology Assessment 1997; Vol. 1: N° 3.
38. CHODAK GW. The role of conservative management in localized prostate cancer. Cancer 1994; 74: 2178 – 2181.
39. CHODAK G, THISTED R, GERBER G, JOHANSSON J, ADOFSSON J, JONES G, CHISHOLM G, MOSKOVITZB, LIVINE P, WARNER J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. NEJM 1994; 330: 242.
40. CRAWFORD ED, EISENBERGER MA, MCLEOD DG, ET AL. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989; 321: 419-24.
41. CRAWFORD ED, KASIMIS BS, GANDARA D, ET AL. A randomised, controlled clinical trial of Leuprolide and Anandron versus Leuprolide and placebo for advanced prostate cancer. Proc Am Soc clin Oncol 1990; 9: A523.
42. CROOK J, LUKKA H, KLOTZ L, BESTIC N, JOHNSTON M, GENITOURINARY CANCER DISEASE GROUP OF THE CANCER ONTARIO PRACTICE GUIDELINES. Systematic overview of the evidence for braquitherapy in clinically localized prostate cancer. CMAJ 2001, 164: 975 – 981.
43. DALKIN, B. L., AHMANN, F. R., NAGLE, R. AND JOHNSON, C. S. Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol 1996; 155: 1357.
44. D'AMICO AV, COLEMAN CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: The jury is still out. J Clin Oncol 1996; 14: 304 – 315.
45. D'AMICO AV, WHITTINGTON R, MALKOWICZ SB, SCHULTZ D, BLANK K, BRODERICK GA, TOMASZEWSKI JE, RENSHAW AA, KAPLAN I, BEARD C, WEIN A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280(11):969-74.
46. D'AMICO AV, ANTHONY V, VOGELZANG NJ. Prostate brachytherapy: increasing demand for the procedure despite the lack of standardized quality assurance and long term outcome data. Cancer 2000; 86:1632-4.
47. DEARNALEY DP, KHOO VS, NORMAN AR. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 267 – 272.
48. DE VOOGT HJ, STUDER U, SCHRODER FH, ET AL. Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer: final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. Eur Urol 1998; 33: 152-58.
49. DEL REGATO JA, TRAILINS AH, PITTMAN DD. Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study. Int J Radiat Oncol Biolo Phys 1993; 26: 197-201.
50. DELAERE KP, BOCCON-GIBOD L, CORRADO F, ET AL. Randomized, double-blind, parallel group study of flutamide and orchiectomy versus placebo and orchiectomy in men with D2 adenocarcinoma of the prostate. Proc ECCO-4 1987; 68.
51. DENIS LJ, KEUPPENS F, SMITH PH, ET AL. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. Eur Urol 1998; 33: 144-5 1.
52. DEWEESE TL, SONG DY. Current evidence for the role of combined androgen suppression and radiation in the treatment of adenocarcinoma of the prostate. Urology 2000; 55: 169 – 174.
53. DI SILVERIO F, SERIO M, D'ERAMO G, SCIARRA F. Zoladex vs zoladex plus cyproterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer- a multicenter italian study. Eur Urol 1990; 18: 54--61.
54. DIJMAN GA, JANKNEGHT RA, DE REYKE TM, DEBRUYNE FMJ. long-term efficacy and safety of Nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. J Urol 1997; 158: 160 - 163.

55. EISENBERGER MA, BLUMENSTEIN BA, CRAWFORD ED, ET AL. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer (NCI INT-0105 SWOG/ECOG). *N Engl J Med* 1998; 339:1036-42.
56. FAIR WR, BETANCOURT JE. Update on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center studies of neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer. *Mol Urol* 2000 Fall;4(3):241-8;discussion 249-50.
57. FELLOWS GJ, CLARK PB, BEYNON LL, BOREHAM J, KEEN C, PARKINSON MC, PETO R, WEBB JN. Treatment of advanced localised prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy, or combined treatment. A Medical Research Council Study. Urological Cancer Working Party-Subgroup on Prostatic Cancer. *Br J Urol* 1992; 70: 304 – 3099.
58. FERRARI P, CASTAGNETTI G, FERRARI G, BAISI B, DOTTI A. Combination treatment versus LHRH alone in advanced prostatic cancer. *Urol Int* 1996; 56 (Suppl 1): 13-17.
59. FOURCADE RO, COLOMBEL P, MANGIN M. Zoladex plus flutamide versus Zoladex plus placebo in advanced prostatic carcinoma: extended follow-up of the French multicentre study. In: Murphy G, Khoury S, Chatelain C, Denis I, eds. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer: Diagnosis and Treatment*, June 1992, Paris, France, 1993:102-06.
60. FOWLER FJ, BARRY MJ, LU-YAO. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three Surveillance, Epidemiology and End Results areas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2258-2265.
61. FUKUNAGA-JOHNSON N, SANDLER HM, MCLAUGHLIN PW ET AL. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 311 – 317.
62. GILLILAND FD, HOFFMAN RM, HAMILTON A, ET AL. Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: results from the population based prostate cancer outcomes study. *J Urology* 1999;162:1341-1345.
63. GLEAVE ME, GOLDENBERG SL, CHIN JL, WARNER J, SAAD F, KLOTZ LH, JEWETT M, KASSABIAN V, CHETNER M, DUPONT C, VAN RENSSELAER S; THE CANADIAN URO-ONCOLOGY GROUP. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001 166: 500-6; discussion 506-7.
64. GOLDENBERG, S. L., MOTZ, L. H., SRIGLEY, J., JEWETT, M. A. S., MADOR, D., FRADET, Y., BARKIN, J., CHIN, J., PAQUIN, J.-M., BULLOCK, M. J., LAPLANTE, S. AND CANADIAN UROLOGIE ONCOLOGY GROUP. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 873.
65. GRANFORS T, MODIG H, DAMBER JE, TOMIC R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomised study. *J Urol* 1998; 159: 2030 – 2034.
66. HANKS GE, LEIBEL SA, KRALL JM, KRAMER S. Patterns of Care Studies: Dose-response observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:153-157.
67. HANKS GE, MARTZ KL, DIAMOND JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1299-1305.
68. HANKS GE, SCHULTHEISS TE, HUNT MA, EPSTEIN B. Factors influencing incidence of grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:25-29.
69. HANKS GE. The case for external beam treatment of early-stage prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 301 – 305.
70. HEDLUND PO, HENRIKSSON P , SCANDINAVIAN PROSTATIC CANCER GROUP (SPCG) - 5 TRIAL STUDY. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. *Urology* 2000; 55: 328 – 333.
71. HOLMBERG L, BILL-AXELSON A, HELGESEN F, SALO JO, FOLMERZ P, HAGGMAN M, ANDERSSON SO, SPANGBERG A, BUSCH C, NORDLING

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

- S, PALMGREN J, ADAMI HO, JOHANSSON JE, NORLEN BJ. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347: 781-789.
72. HUDES G, EINHORN L, ROSS E, BALSHAM A, LOEHRER P, RAMSEY H, SPRANDIO J, ENTMACHER M, DUGAN W, ANSARI R, MONACO F, HANNA M, ROTH B. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 3160 - 3166.
73. HUGGOSSON, J., ABRAHAMSSON, P. A., AHLGREN, G., AUS, G., LUNDBERG, S., SCHELIN, S., SCHAIN, M. AND PEDERSEN, K. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol* 1994; 29: 413.
74. IVERSEN P, RASMUSSEN F, KLARSKOV P, CHRISTENSEN IJ. Long-term results of Danish Prostatic Cancer Group trial 86; goserelin acetate plus flutamide versus orchidectomy in advanced prostate cancer. *Cancer* 1993; 72 (suppl 12): 3851-54.
75. IVERSEN P, MADSEN PO, CORLE DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate: twenty-three years follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 172 (suppl): 65 - 72.
76. JOHN H, HAURI D. Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: a novel concept to restore early urinary continence. *Urology* 2000; 55: 820 - 824.
77. JORGENSEN T, TVETER KJ, JORGENSEN LH. Total androgen suppression: experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 2. *Eur Urol* 1993; 24: 466~70.
78. KLOSTERHALFEN H, BECKER H. 10-Jahres-Ergebnisse einer randomisierten Prospecstudie beim metastasierten Prostatakarzinom. *Ekt Urol* 1987; 18: 234 - 236.
79. KLOSTERHALFEN H, BURCHARD P, WARTKE US. Derzeitiger stand einer prspektiven prsotata-carcinom-studie. *Urologe A* 1973; 12: 304 -307.
80. KNÖNAGEL H, BOLLE JF, HERING F, ET AL. [Therapy of metastatic prostatic cancer by orchiectomy plus Anandron versus orchiectomy plus placebo. Initial results of a randomized multicenter study]. [Germanl. *Helv Chir Acta* 1989; 56: 343-45.
81. KING CR, SANZONE J, ANDERSON KR, ET AL. Definitive therapy for stage T1/T2 prostate carcinoma: PSA-based comparison between surgery, external beam, and implant radiotherapy. *Journal of Brachytherapy International*, 1998;14(3):169-77.
82. KIRBY RS, BRAWER MK, DENIS LJ. Prostate cancer. 1998. Health Press. Oxford.
83. KOPER PC, STROOM JC, VAN PUTTEN WL, KOREVAAR GA, HEIJMEN BJ, WIJNMAALEN A ET AL. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomised study. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1999, 43: 727 - 734.
84. KOUTROUVELIS P, LAILAS N, HENDRICKS F, GIL-MONTERO G, SEHN J, KATZ S. Three-dimensional computed tomography-guided monotherapeutic pararectal brachytherapy of prostate cancer with seminal vesicle invasion. *Radiother Oncol* 2001; 60: 31- 35.
85. KUBAN DA, EL-MAHDI AM, SCHELLHAMMER PF. Prostate specific antigen for pretreatment prediction and post-treatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995;32:307-316.
86. KURIYAMA M TAKAHASHI Y, SAHASHI M, ONO Y, SHIMIZU H, OHSHIMA S. Prospective and randomized comparison of combined androgen blockade versus combination with oral UFT as an initial treatment for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 18 - 24.
87. LABRIE F, DUPONT A, CUSAN L, GOMEZ J, DIAMOND P, KOUTSILIERIS M, SUBURU R, FRADET Y, LEMAY M, TETU B, ET AL. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and lupron: the first controlled and randomized trial. *Clin Invest Med* 1993; 16(6): 499 - 509.
88. LABRIE F, CUSAN L, GOMEZ JL, DIAMOND P, SUBUM R, LEMAY M, TETU B, FRADET Y, CANDAS B. Downstaging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant

- combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology* 1994; Supp 44: 29.
89. LABRIE F, CUSAN L, GOMEZ JL, DIAMOND P, SUBURU R, LEMAY M, TETU B, FRADET Y, CANDAS B. Downstaging by combination therapy with flutamide and an LHRH agonist before radical prostatectomy. *Cancer Surv* 1995; 23: 149 - 156.
 90. LAWTON CA, WON M, PILEPICH MV, ASBELL SO, SHIPLEY WU, HANKS GE, ET AL. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:935-939.
 91. LAUFER M, DENMEADE SR, SINIBALDI VJ, CARDUCCI MA, EISENBERGER MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong?. *J Urol* 2000; 164: 3 - 9.
 92. LAWTON CA, WINTER K, MURRAY K, MACHTAY M, MESIC JB, HANKS GE, COUGHLIN CT, PILEPICH MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 937-946.
 93. LEE WR, MCQUELLON RP, CASE LD, DEGUZMAN AF, MCCULLOUGH DL. Early quality of life assessment in men treated with permanent source interstitial brachithery for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 403 - 406.
 94. LU-YAO G, YAO S. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906 - 910.
 95. LU-YAO G, ALBERTSEN P, WARREN J, SIU-LONG Y. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy: a population-based study. *Urology* 1999; 54: 301 - 307.
 96. MADSEN P, PEDER H, GASSER TC, CORLE DK. Treatment of localized prostate cancer. Radical prostatectomy versus placebo. A 15 year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 110: 95 - 100.
 97. MADSEN PO. Prospective randomized study of radical prostatectomy versus expectant treatment in early carcinoma of the prostate, a 20-year follow-up. *Int Urol Soc 23rd Congress* 1994, 18 - 22.
 98. MCGOWAN DG. The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1333-1339.
 99. MCNEAL JE, VILLERS AA, REDWINE EA, FREIHA FS, SATMEY TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66: 1225 - 1233.
 100. ESSING EM, MANOLA J, SARODSKY W, WILDING G, CRAWFORD ED, TRUMP D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphdenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781 - 1788.
 101. MRC WORKING PARTY ON PROSTATE CANCER TOTAL PROSTATECTOMY, RADIOTHERAPY OR NO IMMEDIATE TREATMENT FOR EARLY PROSTATE CANCER. A randomized trial (PRO 6). Cambridge MRC Cancer Trials Office, 1994.
 102. NAMER M, TOUBOL J, CATY A, ET AL. A randomized double-blind study evaluating Anandron associated with orchiectomy in stage D prostate cancer.. *J Scand Biochem Mol Biol* 1990; 37: 909-15.
 103. NAVRATIL H. Double,-blind study of anandron versus placebo in stage D2 prostate cancer patients receiving buserelin. *Prog Clin Biol Res* 1987; 243A: 401-10.
 104. ORLEN BJ. Sweedish randomized trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *Can J Oncol* 1994; 4 (Suppl 1): 38 - 40.
 105. OLIVA G. Braquiterapia en el cáncer de próstata. 2.001. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques. Barcelona.
 106. PAULSEN DF, LIN GH, HINSHAW W. Radical surgery versus radiotherapy for

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

- adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982; 128: 502 – 505.
107. PAULSON DF. Randomized series of treatment with surgery versus radiation for prostate adenocarcinoma. *NCI Monogr* 1988;7:127-131.
108. PARTIN AW, CARTER HB, CHAN DW, EPSTEIN JI, OESTERLING JE, ROCK RC, WEBER JP, WALSH PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747-752.
109. PARTIN AW, MANGOLD LA, LAMM DM, WALSH PC, EPSTEIN JI, PEARSON JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-848.
110. PEREZ CA, PILEPICH MV, ZIVNUSKA F. Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:523-531.
111. PEREZ CA, COSMATOS D, GARCIA DM, EISBRUCH A, POULTER CA. Irradiation in relapsing carcinoma of the prostate. *Cancer* 1993;71:1110-1122.
112. PEREZ CA, LEE HK, GEORGIU A, LOGSDON MD, LAI PP, LOCKETT MA. Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:581-591.
113. PEREZ CA, LEE HK, GEORGIU A, LOCKETT MA. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:811-819.
114. PÉREZ CA, MICHALSKI J, BALLARD S, DRZYMALA R ET AL. Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 875 – 883.
115. PÉREZ CA AND THE EXPERT PANEL ON RADIATION ONCOLOGY. Definitive external beam irradiation in stage T1 and T2 carcinoma of the prostate. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria™: Radiation Oncology of the Prostate. Prostate WorkP Group. 1999. Pag: 1449 – 1472.
116. PILEPICH MV, ASBELL SO, KRALL JM, BAERWALD WH, SAUSE WT, RUBIN P, ET AL. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity: Analysis of RTOG study 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1007-1012.
117. PILEPICH MV, BAGSHAW MA, ASBELL AO, HANKS GE, KRALL JM, EMAMI B, ET AL. Definitive radiotherapy inP resectable (stage A2 and B) carcinoma of the prostate: Results of a nationwide overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:659-663.
118. PILEPICH MV, KRALL JM, SAUSE WT, JOHNSON RJ, RUSS HH, HANKS GE,P ET AL. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate: Analysis of RTOG study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:351-357.
- P
119. PILEPICH MV, SAUSE WF, SAHIPLEY WU ET AL. Androgen deprivation with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomised comparative trial of theP Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616.
120. PILEPICH MV, KRALL JM, AL-SARRAF M, JOHN MJ, DOGGETT RL, SAUSE WT, LAWTON CA, ABRAMS RA, ROTMAN M, RUBIN P, ET AL. Androgen deprivation with radiation therapyP compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995;45: 616 – 623.
121. PILEPICH MV, WINTER K, JOHN MJ,P MESIC JB, SAUSE W, RUBIN P, LAWTON C, MACHTAY M, GRIGNON D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J RadiatP Oncol Biol Phys* 2001;50: 1243 - 1252.

122. PLOYSONGSANG SS, ARON BS, SHEHATA WM. Radiation therapy in prostate cancer: Whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? *Urology* 1992;40:18-26.
123. POLLACK A, ZAGARS GK, STARKSCHALL G, CHILDRESS CH, KOPPLIN S, BOYER AL. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1996, 34: 555 – 564.
124. POLLACK A, ZAGARS GK, SMITH LG, LEE J, VON ESCHENBACH AC, ANTOLAK JA, STARKSCHALL G, ROSEN I. Preliminary results of a randomised radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3904 – 3911.
125. POTTERS L AND THE EXPERT PANEL ON RADIATION ONCOLOGY. PERMANENT SOURCE BRACHYTHERAPY FOR PROSTATE CANCER. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria™: Radiation Oncology of the Prostate. Prostate Work Group. 1999. Pag: 1383 – 1400.
126. POTOSKY AL, HARLAN LC, STANFORD JL, GILLILAND FD, HAMILTON AS, ELEY JW, STEPHENSON RA, HARLAN LC. Prostate Cancer Practice Patterns and Quality of Life: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1719-1724.
127. POTOSKY AL, LEGLER J, ALBERTSEN PC, STANFORD JL, GILLILAND FD, HAMILTON AS, ELEY JW, STEPHENSON RA, HARLAN LC. Health outcomes after radical prostatectomy or radiotherapy for clinically localized prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS). *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1582-1592.
128. PROSTATE CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491- 1498.
129. RAGDE H, KORB LJ, ELGAMAL AA, GRADO GL, NADIR BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000 Jul 1;89(1):135-41
130. RANA A, HABIB FK, HALLIDAY P, ET AL. A case for synchronous reduction of testicular androgen, adrenal androgen and prolactin for the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *Eur J Cancer* 1995; 31: 871 – 875.
131. RESNICK MI. Staging. *J Urol* 1992; 147: 881 – 882.
132. ROACH III M, LU J, PILEPICH MV ET AL. Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials. *J Urol* 1999: 161: 864 – 868.
133. ROACH M 3RD, LU J, PILEPICH MV, ASBELL SO, MOHIUDDIN M, TERRY R, GRIGNON D, LAWTON C, SHIPLEY W, COX J, MOHUIDDEN M. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 617 - 627.
134. ROBINSON MR, SMITH PH, RICHARDS B, NEWLING DW, DE PAUW M, SYLVESTER R. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1995; 28: 27 3--83.
135. RODRÍGUEZ JI, CANDÍA B, GONZÁLEZ MC, LÓPEZ-PARDO E, REZA M, SÁNCHEZ LM, SOBRIDO M. Efectividad y seguridad de los planificadores en 3D frente a los planificadores en 2D y 2,5D en oncología radioterápica. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2000.
136. SAITO S, MOMMA T, DOKIYA T, MURAI M. Brachytherapy for prostate cancer in Japan. *Int J Urol* 200; 8: S22 - 27.
137. SANDBLOM G, DUFMATS M, NORDENSKJOLD K, VARENHORST E. A Prostate cancer trends in three counties in Sweden 1987-1996. *Cancer* 2000, 8: 1445 – 1453.
138. SANDBLOM G, DUFMATS M, VARENHORST E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

- with prostate cancer. *Urology* 2000; 56: 442 – 447.
139. SANDLER HM, MCLAUGHLIN PW, TEN RK, ADDISON H, FORMAN J, LICHTER A. Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1995; 33: 797 –801.
140. SAROSDY MF, SCHELLHAMMER PF, JOHNSON R, CARROLL K, KOLVENBAG GJCM. Does prolonged combined androgen blockade have survival benefits over short-term combined androgen blockade therapy?. *Urology* 2000; 55: 391 – 396.
141. SCHER HI, HELLER G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology* 2000; 55: 323 – 327.
142. SCHERSTEN T, BAILE MA, ASUA J, JONSSON E. Detección precoz de cáncer de próstata. Síntesis y actualización de la evidencia. Presentación de resultados. (Proyecto de colaboración INAHTA). Vitoria- Gasteiz: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. 1999.
143. SCMITT B, BENNETT C, SEIDENFELD J, SAMSON D, WILT T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 1999. Oxford: Update Software.
144. SCHULMAN CC, DEBRUYNE FM, FORSTER G, SELVAGGI FP, ZLOTTA AR, WITJES WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Eur Urol* 2000;38(6): 706 – 713.
145. SCHULZE H, KALDENHOFF I-1, SENGE T. Evaluation of total versus partial androgen blockade in the treatment of advanced prostatic cancer. *Urol Int* 1988; 43: 193 -97.
146. SCOLIERI MJ; ALTMAN A, RESNICK MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated?. *J Urol* 2000; 164: 1465 – 1472.
147. SEAMAN EK, WHANG IS, COONER W, OLSSON CA, BENSON MC. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:645-648.
148. SEAWARD SA, WEINBERG V, LEWIS P, LEIGH B, PHILLIPS TL, ROACH M. Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high risk prostate cancer. *Int J Radiation Oncology, Biol Physics* 1998, 42: 1055 - 1062.
149. SEIDENFELD J, SAMSOM DJ, HASSELBLAD V, ARONSON N, ALBERTSEN PC, BENNETT CL, WILT TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566 – 577.
150. SELLEY S, DONOVAN J, FAULKNER A, COSAT J, GILLAT D. Diagnosis, management and screening or early localised prostate cancer. *Health Technology Assessment* 1997; Vol. 1: N° 2. NHS R&D HTA Programme
151. SERAFINI AN, HOUSTON SJ, RESCHE I, QUICK DP, GRUND FM, ELL PJ, BERTRAND A, AHMANN FR, ORIHUELA E, REID RH, LERSKI RA, COLLIER BD, MCKILLOP JH, PURNELL GL, PECKING AP, THOMAS FD, HARRISON KA. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998 Apr;16(4):1574-81.
152. SMALL EJ, MEYER M, MARSHALL ME, REYNO LM, MEYERS FJ, NATALE RB, LENEHAN PF, CHEN L, SLICHENMYER, EISENBERGER M. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomised phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000; 18:S 1440 – 1450.
153. SMIT WGJM, HELLE PA, VAN PUTTEN WLJ, WIJNMAALEN AJ, SELDENRATH JJ, VAN DER WERF-MESSING BHP. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:23-29.

154. SOBIN LH, WITTEKIND CH. TNM. Tumores urológicos. International Union Against Cancer. 1999. Pulso Ediciones. 5ª edición.
155. SOHAYDA C, KUPELIAN PA, LEVIN HS, KLEIN EA. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 382 – 386.
156. SOLOWAY MS, SHARIFI R, WAJSMAN Z, MCLEOD D, WOOD DP JR, PURAS-BAEZ, A. for the Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxMO) prostate cancer. *J Urol* 1995; 154:424 – 428.
157. SOLOWAY MS. Combined androgen blockade: an optimal therapy for minimally advanced prostate cancer. *Br. J Urol* 1998; 81: 87 – 95.
158. SPAAS PG, BAGSHAW MA, COX RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(suppl 1):133.
159. STANFORD JL, ZIDING F, HAMILTON AS, ET AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. The Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000;283:354-360.
160. HOLMBERG L, BILL-AXELSON A, HELGESEN F, SALO JO, FOLMERZ P, HAGGMAN M, ANDERSSON SO, SPANGBERG A, BUSCH C, NORDLING S, PALMGREN J, ADAMI HO, JOHANSSON JE, NORLEN BJ. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347: 781-789.
161. STEINER MS. Continence-preserving anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 427 – 435.
162. STOKES SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guidedS radioactive seed implantation, or definitive external beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 129 – 136.
163. TAIT DM, NAHUM AE, MEYER LC ET AL. Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomized trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol* 1997; 42: 121 – 136.
164. THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL PROSTATE CANCER WORKING PARTY INVESTIGATORS GROUP. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol.* 1997 Feb;79(2):235-46.
165. SHEIB M, WIRTH M, TUNN U, ET AL. Triptorelin-Cyproteronacetat versus Triptorelin-Placebo: Multizentrische Phase III- Studie an 222 Patienten mit vorgeschrittenem Prostata-Karzinom. *Urologe A* 1996; S4 1.
166. THOMPSON IM, MIDDLETON RG, OPTENBERG SA, AUSTENFELD MS, SMALLEY SR, COONER WH, CORREA RJ, MILLER HC, OESTERLING JE, RESNICK MI, WASSON JH, ROEHRBORN CG. Have complication rates decreased after treatment for localized prostate cancer?. *J Urol* 1999; 162: 107 – 112.
167. THORPE SC, AZMATULLAH S, FELLOWS GJ, GINGELL JC, O'BOYLE PJ. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996; 29: 47-54.
168. TYRRELL CJ, ALTWEIN JF, KLIPPEL F, ET AL FOR THE INTERNATIONAL PROSTATE CANCER STUDY GROUP. Multicenter randomized trial comparing zoladex with zoladex plus flutamide inS the treatment of advanced prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 3878-79.
169. VALICENTI R, LU J, PILEPICH M, ASBELL S, GRIGNON D. survivalS advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

- Oncology Group Trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2740 – 2746.
170. VAN POPPEL, H., DE RIDDER, D., ELGAMAL, A. A., VAN DE VOORDE, W., WERBROUCK, P., ACKAERT, K, OYEN, R., PITTMVILS, G., BAERT, L. AND MEMBERS OF THE BELGIAN URO-ONCOLOGICAL STUDY GROUP. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1995; 154: 429.
171. VAUGHN. Hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Ann Intern Med* 2000; 132: 584 – 585.
172. VICINI FA, HORWITZ EM, GONZALEZ J, MARTINEZ AA. Treatment options for localized prostate cancer based on pre-treatment serum prostate specific antigen levels. *J Urology* 1997; 158, 2: 319-325.
173. VICINI FA, HORWITZ EM, KINI VR, STROMBERG JS, MARTINEZ AA. Radiotherapy options for localized prostate cancer based upon pretreatment serum prostate-specific antigen levels and biochemical control: a comprehensive review of the literature. *Int J Radiation Oncology Biol Physics* 1998, 40: 1101 – 1100.
174. VICINI FA, KINI VR, SPENCER W, DIOKNO A, MARTINEZ AA. The role of androgen deprivation in the definitive management of clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Physics* 1999; 43: 707 – 713.
175. WALLS PC, BROOKS JD. The Swedish prostate cancer paradox. *JAMA*, 1997; 277: 497 – 498.
176. WALTHER PJ. Interstitial brachytherapy for prostate cancer – just an expensive variant of 'watchful waiting?'. *Curr Opin Urol* 1999; 9: 201 – 204.
177. WHITTEMORE AS, KELLER JB, BETENSKY R. Low-grade latent prostate cancer volume: predictor of clinical cancer incidence?. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 1231 – 1235.
178. WILLS F, HAILEY D. Brachytherapy for prostate cancer. 1999. HTA 17. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Edmonton, Alberta. Canada.
179. WILLIAMS G, ASOPA R, ABEL PD, SMITH C. Pituitary adrenal and gonadal endocrine suppression for the primary treatment of prostate cancer. *Br J Urol* 1990; 65: 504 – 508.
180. WILT TJ. BRAWER MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PÍVOT). *Oncology (Huntingt)* 1997; 11: 1133 – 1139.
181. V WILT TJ. Uncertainty in prostate care. The physician's role in clearing the confusion. *JAMA* 2000; 283: 3258-3261.
182. V WIRTH M, TYRRELL C, WALLACE M, DELAERE KP, SANCHEZ-CHAPADO M, RAMON J, HETHERINGTON J, PINA F, HEYNES CF, BORCHERS TM, MORRIS T, STONE A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locallyV advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology*. 2001 Aug;58(2):146-51.
183. WITJES, W. P., SCHULMAN, C. C. AND DEBRUYNE, F. M. FOR THE EUROPEAN STUDY GROUP ON NEOADJUVANT TREATMENT OF PROSTATE CANCER. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 No Mo prostatic carcinoma. *Urology* 1997, suppl., 49: 65.
184. YOSHIOKA Y, NOSE T, YOSHIDA K, INOUE T, YAMAZAKI H, TANAKA E, SHIOMI H, IMAI A, NAKAMURA S, SHIMAMOTO S, INOUE T. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 675 – 681.
185. ZAGARS GK, VON ESCHENBACH AC, AYALA AG. Prognostic factors in prostate cancer. *Cancer* 1993;72:1709-1725.
186. ZAGARS GK, JOHNSON DE, VON ESCHENBACH AC, HUSSEY DH. Adjuvant estrogen following radiationW therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a

Osteba 02-06

- prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14: 1085 - 1091.
187. ZALCBERG M RAGHAVAN D, MARSHALL V, THOMPSON PJ. Bilateral orchidectomy and flutamide versus orchidectomy alone in newly diagnosed patients with metastatic carcinoma of the prostate: an Australian multicentre trial. *B J Urol* 1996; 77: 865--69.
188. ZELEFSKY MJ, COWEN D, FUKS Z ET AL. Long-term tolerance of high dose tridimensional conformal radiotherapy inpatients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2460 - 2468.
189. ZELEFSKY MJ, WALLNER KE, LING CC, ET AL. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):517-22.
190. ZIETMAN AL, COEN JJ, SHIPLEY WU, WILLETT CG, EFIRD JT. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol* 1994;151:640-645

VI Anexos

ANEXO I. ALGUNOS DATOS ACERCA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA C.A.P.V.

En el periodo 1985 – 1996 el Registro de Cáncer de la C.A.P.V. recogió 3.933 casos de cáncer próstata diagnosticados en la C.A.P.V., 2.089 en Vizcaya, 1.299 en Guipúzcoa y 545 en Alava.

Es solo a partir de 1995 que ese registro recogía el dato de extensión del tumor y del tratamiento inicial.

De momento solo están recogidos de manera informática en ese registro los datos de 1995 y gran parte de los de 1996. En la tabla siguiente se muestran los datos de 531 casos de cáncer de próstata recogidos por el Registro de Cáncer de la C.A.P.V. en los años 1995-1996. Aunque los datos no son muy actuales sirven para hacerse una idea tanto de la edad en que se han diagnosticado esos cánceres, del estadio en que se diagnosticaron y del tratamiento inicial de los mismos.

Como puede verse en la tabla 10 en 164 de los 531 casos no se recogía en la extensión del tumor y en 138 de los casos tampoco se recogió el tratamiento inicial, quedando registrados como tratamiento desconocido.

La mediana de edad de los pacientes diagnosticados está en el grupo de 70 a 74 años.

De los 367 casos en los que se dispone de información sobre la extensión tumoral en el momento del diagnóstico, 206 (56,1%) serían localizados, 31 regionales (8,5%) y 130 diseminados (35,4%).

Tabla 8. Casos de cáncer de próstata diagnosticados en 1995-96 en la C.A.P.V., por extensión, tratamiento inicial y edad. *

Extensión	Tratamiento inicial	EDAD										Total	Total Por extensión
		45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85*			
Localizado	Ninguno	0	0	0	1	3	6	5	1	0	16	206	
	Cirugía	0	2	2	14	23	16	14	7	2	80		
	Radioterapia	0	1	1	3	1	6	0	0	0	12		
	Hormonoterapia	0	2	4	11	16	20	12	8	2	75		
	Otros	0	0	0	0	1	2	0	1	4	8		
	Desconocido	0	0	1	3	4	2	2	2	1	15		
Regional	Ninguno	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	31	
	Cirugía	0	1	2	2	2	1	1	0	0	9		
	Radioterapia	0	0	1	1	2	0	1	0	0	5		
	Hormonoterapia	0	1	0	3	3	2	1	3	1	14		
	Otros	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1		
	Desconocido	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1		
Diseminado	Ninguno	0	0	0	1	0	1	0	0	1	3	130	
	Cirugía	0	1	0	3	2	1	0	3	0	10		
	Radioterapia	0	0	0	2	8	4	2	1	1	19		
	Hormonoterapia	0	0	2	4	14	18	7	9	3	57		
	Otros	1	0	0	3	5	4	1	1	7	21		
	Desconocido	0	0	1	2	4	3	3	4	3	20		
Desconocido	Ninguno	0	0	0	1	2	2	3	3	2	13	164	
	Cirugía	0	0	0	4	3	2	3	1	0	13		
	Radioterapia	0	1	1	4	3	2	3	0	1	15		
	Hormonoterapia	0	1	2	3	4	3	1	4	0	18		
	Otros	0	0	0	1	1	0	0	0	1	3		
	Desconocido	0	0	6	8	9	20	19	18	22	107		
Total		1	10	23	74	112	115	78	66	52	531	531	

*: Fuente: Registro de Cáncer de la C.A.P.V.

Otros incluye: quimioterapia o tratamiento sintomático.

ANEXO II. ESTIMACIÓN DE LOS COSTES DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS

A nivel orientativo se proporcionan aquí estimaciones de los costes de las distintas opciones terapéuticas iniciales en el cáncer de próstata, en los servicios sanitarios de Osakidetza.

Lógicamente al considerar los costes de tratar a los pacientes de cáncer de próstata, deben tenerse en cuenta también los costes de tratar las complicaciones y efectos secundarios de los distintos tratamientos (como la incontinencia, la impotencia u otros), así como las distintas consultas y exploraciones del seguimiento de los pacientes posteriores.

La **prostatectomía radical**, se incluye en los siguientes Grupos de Diagnósticos Relacionados: GDR 335 (Procedimientos mayores sobre pelvis masculina sin complicaciones), 334 (Procedimientos mayores sobre pelvis masculina con complicaciones) y 571 (Procedimientos mayores sobre aparato genital masculino con complicaciones mayores).

Durante el año 2001, hasta la fecha de 30 de Septiembre, se trataron con prostatectomía radical en el Hospital de Basurto 29 pacientes (23 GDR 335; 4 GDR 334 y 2 del GDR 571). La estancia media fue de 10 días.

Según el sistema de contabilidad analítica de ese hospital el *peso medio* de esas 29 intervenciones fue de 2,2416, que multiplicado por el coste medio de un peso GDR en el Servicio de Urología, 374.098 pesetas, supondría un coste medio por intervención de **838.578 pesetas (5.039,96 Euros)**.

La **radioterapia** que se realiza en ese mismo Hospital de Basurto, se realiza por medio del acelerador lineal, y se planifica en tres dimensiones.

Para la planificación se utilizan una media de tres sesiones de TAC, lo que a 14.219 pesetas cada una supone 42.657 pesetas.

Una serie de tratamiento de 7200 G se realiza en 35 o 40 sesiones, a 16.380 pesetas de coste estimado por sesión, 573.300 y 655.200 pesetas respectivamente.

Así se puede estimar que la **radioterapia** del cáncer de próstata cuesta costar en torno a las **657.000 pesetas**, esto es **3.948,65 Euros**.

Osteba 02-06

Con respecto a la **braquiterapia**, es una opción que de momento solo está disponible en la C.A.P.V. en el Instituto Oncológico de San Sebastián. El coste estimado en ese centro de un tratamiento con braquiterapia en un cáncer de próstata es de **995.000 pesetas, 5.980,07 Euros**.

La **orquidectomía bilateral**, una de las opciones terapéuticas en los pacientes con carcinoma diseminado, procedimiento 62.4 en la C.I.E.-9, se agrupa en el Grupo de Diagnóstico Relacionado GDR 339 (procedimientos sobre testículo proceso no maligno, edad >17 años), con un peso de 0,6763, y un coste medio por proceso de **253.005 pesetas (1.520,59 Euros)**.

En la tabla siguiente se muestran los costes de los fármacos utilizados en tratamientos hormonales, datos sacados del Vademécum Internacional.

Tabla 9. Costes de los productos utilizados en el tratamiento hormonal del cáncer de próstata

Producto	En Euros	En pesetas
AGONISTAS DE LA LHRH		
BUSERELINA		
Suprefact® Depot 6.3 mg, 1 jer. 2 implantes	233,55	38.860
Suprefact® Depot tres meses 9,45 mg	350,49	58.317
GORESELINA		
Zoladex® Depot 3,6 mg	151,29	25.173
Zoladex® Trimes Depot 10,8 mg	393,89	65.371
LEUPROLIDA		
Ginecrin® depot 3,75 mg	140,10	23.310
Procrin® 2,8 ml	133,33	22.185
Procrin® depot 7,5 mg	162,16	26.981
Procrin® depot trimest. 22,5 mg	356,96	59.393
ANTIANDRÓGENOS		
CIPROTERONA		
Androcur® 50 mg, 45 comprimidos	41,42	6.891
FLUTAMIDA		
Flutamida® 250 mg, 84 comprimidos	91,58	15.238
Flutamida® 250 mg, 50 comprimidos	56,52	9.404
BICALUTAMIDA		
Casodex® 50 mg, 30 comprimidos	156,29	26.004

Si se comparan los tratamientos con agonistas de la LHRH con la orquidectomía bilateral, los costes de esta última son menores, dado que los costes de la orquidectomía se producen una sola vez mientras que los tratamientos farmacológicos suelen durar en general varios años. Los tratamientos *depot* de un año estarían entre las 233.268 y las 261.484 pesetas, por las 253.005 pesetas de coste de la orquidectomía. Así pues en pacientes que prefirieran la orquidectomía, esa opción sería además económicamente mejor.

La efectividad y seguridad de los distintos tratamientos del cáncer de próstata

Los tratamientos hormonales son a veces utilizados en pacientes en estadios localizados para disminuir el volumen tumoral previamente a la prostatectomía o la radioterapia.

Anexo III. Clasificación de la RTOG-EORTC de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal inferior

Grado	Aparato digestivo bajo, incluyendo el recto	Genitourinario	Anal
0	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
1	Aumento en la frecuencia o cambio en la calidad del ritmo intestinal, que no requieren medicación. Disconfort rectal que no requiere analgesia	Polaquiuria o nicturia dos veces superior al hábito miccional pretratamiento. Disuria y/o urgencia que no requiere medicación.	Disconfort o dolor que no requiere analgesia
2	Diarrea que requiere el empleo de drogas parasimpaticolíticas. Emisión de moco que no necesita el empleo de pañal. Dolor rectal o abdominal que requiere analgesia	Polaquiuria o nicturia menor de 1 vez/hora. Disuria, urgencia o espasmo vesical que requiere anestésicos locales.	Disconfort o dolor que requiere analgesia
3	Diarrea que requiere reposición hidroelectrolítica parenteral. Emisión severa de moco o sangre que requiere el uso de pañales. Asas intestinales abdominales distendidas.	Polaquiuria con urgencia y nicturia 1 vez/hora. Disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere el empleo de mórficos de forma regular y frecuente. Hematuria macroscópica con o sin expulsión de coágulos.	Disconfort o dolor que requiere opiáceos
4	Obstrucción aguda o subaguda, fistula o perforación. Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión. Dolor abdominal o tenesmo que requiere descompresión o derivación intestinal.	Hematuria que requiere transfusión. Obstrucción vesical aguda no secundaria a la expulsión de coágulos, ulceración o necrosis.	
5	Complicación fatal	Complicación fatal	

Tomado de Rodríguez (2000).