

HORMONOTERAPIA EN CÁNCER PROSTATA LOCALIZADO DE RIESGO INTERMEDIO

José Gregorio Pereira Arias

Jefe Servicio Urología. Hospital Galdakao-Usansolo. Vizcaya.

Barrio Labeaga s/n 48960. Vizcaya

1. ESTADO ACTUAL EN EL TRATAMIENTO

El cáncer prostático de riesgo intermedio constituye un grupo heterogéneo que agrupa a un colectivo donde existe controversia en las distintas opciones terapéuticas disponibles. Así las diferentes guías clínicas definen como alternativas la vigilancia activa, la prostatectomía radical, radioterapia externa, braquiterapia como opciones apropiadas y donde se debe tener presente las preferencias del paciente, su estado funcional haciendo énfasis en la función sexual, urinaria, intestinal en el proceso de toma de decisión. Así ante la falta de estudios comparativos randomizados bien controlados se sugiere que los resultados a corto plazo de supervivencia entre las distintas modalidades son similares pero con diferentes efectos en la calidad de vida (1).

Las preguntas que se pueden plantear en este grupo de pacientes definidos según los criterios de D'Ámico en 1998 como tumores localizados prostáticos con niveles de PSA entre 10 y 20 ng/ml o Grado de Gleason 7 o estadio T2b a la hora de individualizar su terapia son (2):

- ¿Existe alguna terapia más eficaz que otra?
- ¿Es apropiada en candidatos seleccionados de cáncer prostático de riesgo intermedio la vigilancia activa?
- En caso de optar por radioterapia ¿Cuál es la dosis más apropiada? ¿Es útil la asociación de braquiterapia intersticial y radioterapia externa en estos pacientes? ¿Es mejor la de alta dosis? ¿Cuál es el régimen más apropiado? ¿Es útil el bloqueo hormonal neoadyuvante? y ¿el adyuvante y concomitante? ¿durante cuanto tiempo?
- En caso de optar por la prostatectomía radical ¿Es útil el bloqueo hormonal neoadyuvante? y ¿la terapia adyuvante? ¿Se pueden beneficiar de una preservación neurovascular? ¿Es necesario realizar una linfadenectomía? ¿De que extensión?

Según datos del CAPSURE sobre 10.385 pacientes con CaP localizado el 41,6% eran de bajo riesgo, 26,6% riesgo intermedio y el 31,8 % de alto riesgo en tendencia constante hasta 2001. Así los CaP de bajo riesgo han aumentado desde 27,5% hasta el 46,4% y los de alto riesgo han descendido desde 46% hasta el 25,1%, permaneciendo constante el grupo de **riesgo intermedio** desde 26,5% hasta **29,1%** (3). De igual modo el estadio T1c ha pasado del 29,5% al 78,3% en una década y los estadios T2 del 62,5% hasta el 20,7%, con disminución de los cánceres prostáticos con Gleason inferior a 4 (40,8% a 0,7%) e incremento del Gleason 6 (32,9% al 97%). En un estudio retrospectivo reciente sobre una base de 4.170 varones intervenidos de cáncer prostático se ha demostrado que tras la tendencia inicial al incremento de las tasas de tumores no organoconfinados (>pT3), se ha producido una migración hacia los cánceres localizados. Así, en el periodo 1990-1995 los tumores no organoconfinados eran del 26%, con incremento desde 1995-2000 al 32% y desde 2000-2005 a 29%. El estadio de las piezas de prostatectomía radical ha cambiado desde el 2005 con 32,7% de **tumores**

no organoconfinados en 2004 al **20,6%** en 2010. De igual modo, el empleo de la cirugía radical, coincidiendo con la aparición de la robótica, ha aumentado desde el 2002 representado en algunos centros el 92% de las prostatectomías radicales practicadas y realizándose más en tumores organoconfinados (4). De estos datos se desprende que la clasificación en grupos de riesgo propuesta por D'Ámico y cols puede perder relevancia como así lo refleja una revisión más reciente, donde sólo un 4,9% de pacientes de alto riesgo son tratados mediante cirugía radical, habiéndose incrementado hasta el 67,7% en tumores de bajo riesgo debido a la migración de estadios de la era actual (5).

La necesidad de ordenar y caracterizar los tumores prostáticos en grupos de riesgo empleando normogramas y factores predictivos biológicos nos puede ayudar a optimizar la terapia más apropiada. Los tumores prostáticos de riesgo intermedio constituyen un colectivo donde las **alteraciones genéticas** registradas son **más cercanas al colectivo de tumores de alto riesgo**. En un estudio mediante técnicas de hibridación genómica comparativa en este colectivo se han detectado alteraciones como: deleciones en 21q22.2, 16q22-24, 13q14.2, 10q23.31, 8p21 anteriormente descritas en los cánceres prostáticos de alto riesgo. Demostrando con ello la importancia de determinar la huella dactilar molecular que permita predecir en este colectivo de tumores el fenotipo agresivo frente al indolente en aras a arbitrar la mejor alternativa terapéutica. Las alteraciones en los genes están relacionadas con la radiosensibilidad, la reparación del DNA, la muerte celular y la renovación de las stem cells. Así el conocimiento de estas alteraciones podría actuar como factor predictivo preoperatorio para optar por cirugía o radioterapia, y para asociar o no bloqueo hormonal adyuvante (6)

Según estos datos epidemiológicos casi un tercio (29,1%) de los CaP localizados diagnosticados en la actualidad son de riesgo intermedio. A diferencia de los tumores de bajo riesgo donde un tercio son de bajo volumen y grado (25% de CaP “insignificantes”) y donde la vigilancia activa no reduce la oportunidad de una terapia de rescate manteniendo supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) del 90% a los 5 años; los tumores de riesgo intermedio tiene mayor probabilidad de progresión si la enfermedad no es tratada y por ello se aconseja ofrecer alguna modalidad terapéutica (7). No obstante, recientes estudios argumentan que la **vigilancia activa** puede ser una alternativa válida en casos seleccionados de cáncer prostático de riesgo intermedio. Así en un estudio comparando pacientes con tumores de bajo e intermedio riesgo sometidos a vigilancia activa no se apreciaron diferencias significativas en progresión bioquímica a los 4 años. La progresión fue del 54% y 61% respectivamente, recibiendo finalmente terapia activa el 30% y el 35% en los distintos grupos. De los pacientes de grupo intermedio que recibieron cirugía no se apreció recurrencia a los 3 años ni afectación ganglionar (8).

Si analizamos las distintas **series comparativas** en cáncer de próstata de riesgo intermedio podemos concluir a grandes rasgos que la vigilancia activa en este colectivo tiene peores resultados que las distintas modalidades terapéuticas referidas. Los tumores estadio T2a progresaran del 35-55% en 5 años si no se tratan y los T2b lo harán en el 70% de los casos. Así en el estudio PRIAS sobre 1.014 pacientes, donde 293(28,9%) eran de riesgo intermedio, sólo el 21,8% aceptó la vigilancia activa, frente al 46,4% que optó por la prostatectomía radical y el 31,1% que se decidió por la radioterapia externa, presentando una supervivencia global (SG) a los 8 años del 85,4% y una supervivencia

cáncer específica (SCE) del 99%. Del grupo de vigilancia activa, el 23% recibió cirugía radical, el 6% bloqueo hormonal y sólo el 3% falleció por cáncer de próstata (9).

De modo y manera que a los pacientes con un tumores prostáticos de riesgo intermedio se les debe informar de que la cirugía radical frente a la vigilancia activa, ofrece en **varones menores de 65 años** una menor probabilidad de progresión y una reducción de la mortalidad cáncer específica **sin aparente beneficio a partir de los 10 años de la cirugía** (10). En el registro SEER sobre 404.604 pacientes con cáncer de próstata que recibieron diferentes modalidades terapéuticas se registró una mortalidad cáncer específica a los 10 años del 6.1% y una mortalidad global del 29,2%. Las cifras en pacientes con prostatectomía radical fueron del 3,6% y 17,1%, de la radioterapia externa del 6,5% y 32,9% y de la vigilancia activa del 10,8% y 48,9% respectivamente. En el grupo de riesgo intermedio la mortalidad cáncer específica fue del 3,7% frente al 1,3% del bajo riesgo y la mortalidad global del 31,9% frente al 6,9% respectivamente. De este registro se desprende que la cirugía radical tiene un beneficio sobre la supervivencia cáncer específica frente a las dos modalidades anteriores, si bien la **radioterapia se equipara en el colectivo entre 70 y 79 años pasando a ser competitiva y ventajosa en los octogenarios** (11). En otros estudios se refleja que el **riesgo de mortalidad cáncer específico se multiplica por tres a los 15 años de la vigilancia activa frente a la cirugía radical**, pasando de supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) del 45% al 36%, supervivencia sin metástasis del 76,9% al 51,2% y supervivencia cáncer específica del 78,7% al 54,4% (12). Datos de supervivencia libre de enfermedad a los 11 años en un colectivo de 5.845 pacientes con cáncer prostático se registra que en la cirugía radical es del 81%, en la radioterapia del 60,8%, en la combinación de cirugía y radioterapia del 67,6% y en la vigilancia activa del 50,5 % en (13).

Resultados contradictorios surgen de un estudio sobre cáncer prostático de riesgo intermedio en 979 pacientes (1996 a 2005) con seguimiento medio de 65 meses tratados con diferentes modalidades terapéuticas. Se obtiene una SLPB media global a los 5 años del 82,8%. Pormenorizados los resultados para la braquiterapia intersticial la SLPB fue del 89,5%, para la radioterapia externa del 85,7%, prostatectomía radical retropúbica del 79,9% y para la laparoscópica del 60,2%. El tiempo medio para una terapia de rescate fue de 28,6 meses (26,1 meses para prostatectomía retropúbica, 21 meses para prostatectomía laparoscópica, 47,4 meses para la braquiterapia y 47,8 para la radioterapia externa). La diferencia de SLPB entre el abordaje retropúbico y laparoscópico es significativa (19,7%; $p < 0,001$) y difiere mucho de lo reflejado en la literatura respecto a ambas técnicas. Los pacientes del grupo laparoscópico presentaban mayor incidencia de enfermedad extracapsular (47% frente a 39%), mayor grado de Gleason 7 (79,7% frente a 64,7%) y un mayor número de márgenes positivos (44% frente a 27% de la retropúbica); lo que sin duda asociado a los sesgos relacionados con la curva de aprendizaje de la laparoscopia, pueden explicar esta disparidad de resultados. Aunque, comparar los cuatro grupos resulta difícil, las modalidades de cirugía convencional, radioterapia y braquiterapia ofrecen mejores tasas de control bioquímico y mayor demora en la terapia de rescate en los tumores de riesgo intermedio (14).

2. RIESGO-BENEFICIO DEL TRATAMIENTO MEDIANTE RADIOTERAPIA EXTERNA Y DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA. MODALIDADES DE

TRATAMIENTO (TIPOS DE RTE Y DAÑO Y DURACIÓN) Y EVIDENCIAS DISPONIBLES

No existen estudios randomizados que comparen la cirugía radical con la radioterapia externa o la braquiterapia en el tratamiento del cáncer prostático de riesgo intermedio. La radioterapia ofrece la misma supervivencia libre de enfermedad e incluso una calidad de vida tan buena como la obtenida con la cirugía (15). Del mismo modo que la tecnología ha permitido mejorar las técnicas quirúrgicas (laparoscopia y robótica), la aplicación de irradiación en el tratamiento de estos tumores se ha visto beneficiada igualmente. Así, desde la radioterapia externa convencional (RTE-2D) de los años 70 con técnicas de imagen de escasa resolución se ha pasado a la radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) en la década de los 80, reduciendo la toxicidad al emplear TAC o RNM en el diseño de los campos de tratamiento. En 1990 evolucionó a la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) mediante el empleo de simulación virtual y corrección en tiempo real de la desviación cuando esta es superior a 5 mm. El empleo de aceleradores lineales con colimadores multilámina y un software específico ha permitido aumentar la dosis en el órgano diana limitando los daños colaterales. En la actualidad se investiga la irradiación guiada por imagen (IGRT) donde se realiza verificación diaria anatómica y dosimétrica, con precisión en la definición de los campos aumentando así su exactitud. De igual modo, el Cyberknife (acelerador lineal montado sobre un dispositivo robótico que permite ajuste de radioterapia estereotáxica hipofraccionada) insinúa resultados prometedores (16).

Además de los avances en la técnica de imagen y la planificación, el escalonado de dosis ha mejorado el control local de la enfermedad y la supervivencia (17). La toxicidad rectal y vesical es elevada cuando se sobrepasan los 70Gy. A grandes rasgos, disponemos de estudios que muestran el beneficio clínico del empleo de dosis de radioterapia de 70 a 75Gy sin necesidad de deprivación androgénica en los **tumores de bajo riesgo** (18). De igual modo, ensayos clínicos han constatado la utilidad del bloqueo neoadyuvante, concomitante y prolongado (> 2 años) con escalonado de dosis a 81Gy en los **tumores de alto riesgo** (17, 19). En los cánceres prostáticos de riesgo intermedio, parece que las dosis más óptimas en el tratamiento serían entre 76-81Gy quedando por definir los factores pronósticos (nivel de PSA previo, porcentaje de cilindro y número de biopsias positivas para determinar la afectación extracapsular y el riesgo de márgenes quirúrgicos, grado de Gleason; así un grado < 6 sugiere enfermedad localizada en el 70 % de los casos, dosis de irradiación administrada D90%, invasión perineural,..) y el patrón más idóneo de deprivación androgénica (20,21).

Para valorar la respuesta oncológica de la radioterapia mediante la determinación de la ausencia de progresión bioquímica se emplean diferentes criterios. De manera que una cifra < 1 ng/ml en un periodo entre los 12 y 24 meses postirradiación, se considera factor de buen pronóstico. Este valor se consigue a los 6 meses y en cifras inferiores a 0,20 ng/ml si se asocia a deprivación androgénica (22). Así la ASTRO define recidiva bioquímica postirradiación prostática como tres elevaciones consecutivas del PSA por encima del nadir conseguido. Más recientemente y según el criterio de Phoenix la elevación por encima de 2 ng/ml del PSA nadir se considera fallo bioquímico con o sin hormonoterapia asociada (23).

En la actualidad ¿ **Que modalidades disponemos de irradiación para tratar el cáncer prostático de este grupo heterogéneo de riesgo intermedio?**?. Además de la

radioterapia externa en sus diferentes modalidades descritas con antelación, disponemos de la braquiterapia intersticial (BQT), de la asociación de ambas radioterapia y braquiterapia, de la irradiación intraoperatoria asociada a la cirugía radical, la radioterapia asociada a hipertermia y el empleo de la deprivación androgénica asociada en su vertiente neoadyuvante, concomitante o adyuvante.

¿Qué dosis de radioterapia es la más apropiada en este grupo de riesgo?

El escalonado de dosis de irradiación ha permitido mejorar los resultados oncológicos buscando un equilibrio entre los beneficios y la toxicidad. Una revisión sistemática sobre radioterapia externa conformada 3D en tumores prostáticos de riesgo intermedio defiende que en el caso de aplicarse como monoterapia, las dosis deben ser altas en rangos de 75-78Gy en fracciones de 180-200 cGY (24). Incluso algunos autores, proponen que en el supuesto de rechazar la asociación de deprivación androgénica neoadyuvante, las dosis de radioterapia deben ser de 78-80 GY (25). Un ensayo en fase III alemán, comparando dosis de irradiación de 68Gy frente a 78Gy mostró una mejoría significativa en la SLPB a los 5 años en este colectivo de tumores de riesgo intermedio (26). Del mismo modo, un estudio prospectivo randomizado en fase III sobre 306 pacientes objetivó una mejor respuesta oncológica en el grupo de riesgo intermedio especialmente con PSA > 15 ng/ml de dosis de 80Gy frente a 70Gy (27). Symon et al analizaron 1.473 pacientes que recibieron una dosis media de 72Gy (60-80,4Gy) y detectaron que **por cada 1Gy que se aumenta la dosis de irradiación se obtiene un beneficio significativo del 8%** en la tasa de fracaso bioquímico de los tumores de riesgo intermedio (28). De igual modo, en otro estudio sobre 393 pacientes T2b, PSA < 15 ng/ml la dosis de 70Gy se asoció a SLPB a los 5 años del 62,7% frente al 81% en el grupo con dosis de 79,2Gy ($p=0,02$) (18). En la misma línea y con resultados similares, el estudio del MD Anderson Center con 305 pacientes recoge diferencias en la SLPB a los 5 años de 62% con dosis de 78Gy frente al 43% con dosis de 70Gy ($p<0,01$) (20).

Datos más recientes del estudio EORTC 22991 recoge 791 pacientes con bloqueo neoadyuvante 3 meses donde 652 recibieron RDT conformada 3D a dosis de 70, 74 y 78Gy y 139 varones recibieron RDT de intensidad modulada a dosis de 74 y 78Gy. La toxicidad se relacionó con la dosis rectal y vesical y sólo llegó a grado 3 en 1,8% de los pacientes, concluyendo que dosis de 78Gy son bien toleradas (29). Otro estudio sobre 238 pacientes con tumores de riesgo intermedio, recibieron 74Gy y la SLPB a los 5 años fue del 80%, siendo el porcentaje de biopsias positivas > 50% el factor pronóstico determinante, recomendando en estos casos asociar deprivación androgénica con resultados de 93% frente a 76% (30).

En otro estudio sobre tumores prostáticos de intermedio y alto riesgo se estableció una relación entre los resultados oncológicos y la dosis de irradiación. Así la SLPB a los 5 años con dosis de 64Gy fue del 61%, con dosis de 68Gy del 69% y con dosis de 70 Gy del 92%, sin diferencias significativas en la supervivencia cáncer específica en el grupo intermedio pero sí en los tumores de alto riesgo (31). Del mismo modo, un trabajo en 387 varones con tumores de riesgo intermedio encontraron la dosis de 78Gy como la más apropiada; donde las dosis requeridas para el control local del 50% (TCD50) en los tumores de bajo riesgo eran de 57Gy y para riesgo intermedio de 67.5Gy respectivamente (32).

Podemos concluir que en los cánceres prostáticos de riesgo intermedio, parece que las dosis más óptimas en el tratamiento estarían entre **76-81Gy** quedando por definir los factores pronósticos que permitan determinar las pautas más apropiadas de privación androgénica. La dosis biológica efectiva, es a la postre el factor más importante a la hora de conseguir resultados oncológicos en el tratamiento de los tumores de riesgo intermedio (20,21).

¿Cuáles son los resultados de la Braquiterapia frente a la Radioterapia externa?

La primera descripción de la técnica de braquiterapia (BQT) transperineal se la debemos a Holm y cols en 1983. Disponemos de la BQT de baja tasa (LDR-BT) donde se emplean dos tipos de implantes permanentes: el más habitual Iodo-125 con liberación de dosis de 160 Gy y el Paladio-103 que libera 120 Gy empleado en tumores más indiferenciados y con alta tasa de duplicación. La BQT de alta tasa (HDR-BT) donde se emplean implantes de Iridio-192 demostrando en tumores de riesgo elevado o intermedio control bioquímico del 82% a los 10 años, SLPB del **85%** y SCE del 93%, con toxicidad aceptable (2-3% cistitis grado 3 y 4-10% de proctitis). En algunas series incluso los datos de SLPB son superiores a los de la RDT externa (33,34).

No existen ensayos comparativos con otras modalidades terapéuticas. La Braquiterapia intersticial con implantes permanentes es una alternativa de tratamiento en los pacientes con tumores de bajo riesgo T1c-T2a, Grado Gleason < 7 (o 3+4), PSA < 10 ng/ml, < 50% de cilindros afectados en la biopsia, volumen prostático < 50 ml sin RTU previa y con escasa clínica miccional (IPSS < 12). Los resultados en las diferentes series registran una SLPB a los 5 años (71-93%) y a los 10 años (65-85%) (35).

No obstante, también se ha demostrado **dosis dependencia** con ésta técnica en los resultados oncológicos, constatando que pacientes que reciben D90 > 140 Gy presentan un mejor control bioquímico (PSA < 1 ng/ml) a los 4 años frente a los que reciben dosis menores (92% frente a 68%). Datos recientes de un estudio con BQT de baja tasa en 558 pacientes de riesgo intermedio y seguimiento de 60 meses refleja SLPB del **86%** a los 10 años donde una dosis mayor o menor de 150Gy fue una variable predictora de respuesta (36). No parece existir beneficio en la asociación de neoadyuvancia o adyuvancia en la BQT de bajas dosis y en tumores de bajo riesgo (37). Por otro lado, parece que los tumores de riesgo intermedio y alto se beneficiarían de una BQT de alta dosis, o de la combinación de BQT más radioterapia externa para ampliar cadenas ganglionares y posible enfermedad metastásica residual microscópica. De igual modo, la asociación de privación androgénica puede ser considerada en estos casos (38,39).

En un estudio sobre 1282 pacientes (200 de riesgo intermedio) la braquiterapia demostró, en un seguimiento medio de 60 meses una SLPB del **87,1%** y 81% a los 5 y 8 años respectivamente, con complicaciones como la retención urinaria en 10,9% y 4,3% de disfunción eréctil a los 5 años reflejando resultados similares a los de la radioterapia externa (40). Otro trabajo sobre 463 varones con cáncer prostático tratados mediante braquiterapia intersticial recoge SLPB del **97,1%** a los 12 años, SCE del 95,7% y supervivencia global del 75,4% sugiriendo su carácter competitivo con los resultados obtenidos en la cirugía radical (41). De igual modo, Morris y cols recogen en 2.003 varones tratados con I-125 a dosis de 144 Gy sin asociar radioterapia externa, una SLPB del **95,6%** y 94% y una supervivencia global 95,2% y 93,4% a los 5 y 7 años respectivamente, siendo resultados comparables a los de la RDT externa y la cirugía

radical (42). Munro y cols, mediante el empleo de BQT con I-125 consiguen SLPB a 10 años del **82,4%** y 83%, equiparables a las obtenidas con radioterapia externa (43).

A modo de conclusión, podemos decir que la BQT parece arrojar resultados similares en términos oncológicos con beneficio en la toxicidad en el tratamiento de los tumores de bajo riesgo, quedando por dilucidar la mejor combinación en los tumores de riesgo intermedio y alto. En las distintas series recogidas la **SLPB a los 5 años (82-95,6%) y 10 años (65-86%)** de la braquiterapia en tumores de riesgo intermedio es elevada y equiparable a los resultados de la radioterapia externa.

¿Son mejores los resultados de la asociación de braquiterapia y radioterapia?

Del apartado anterior se desprende que los resultados en supervivencia libre de progresión a medio plazo entre la RDT y la BQT son similares, la cuestión es saber si en los tumores de riesgo intermedio la combinación de ambas modalidades terapéuticas puede reportar beneficios. Datos recientes sugieren que la asociación de BQT de alta dosis con Iridio-192 (12-20Gy) combinada con RDT externa (45Gy) administradas con IMRT parecen ser seguras y adecuadas permitiendo reducir la toxicidad global (34,44). De igual modo, la combinación de ambas terapias ha demostrado un incremento en la dosis biológica efectiva (>200Gy²) permitiendo mejorar los resultados oncológicos en términos de SLPB. Así, Gondi y cols refieren una SLPB a los 5 años del **81%** frente al **49%** en la terapia combinada en tumores prostáticos de riesgo intermedio (45).

Diversos estudios se han sido realizados para valorar el impacto de esta terapia asociada. Así, un reciente artículo comparativo donde enfrenta 24 pacientes tratados con terapia combinada (RDT 45Gy + BQT I-125 110Gy) frente a 72 varones con BQT en monoterapia (145 Gy) registra SLPB del **96%** frente a **72%** a 5 años favorables a la terapia combinada, argumentos a favor de la superioridad de la combinación de ambas modalidades (46). Otro estudio retrospectivo sobre 106 pacientes (38 de riesgo intermedio) en terapia combinada con RDT (46 Gy) más braquiterapia a dosis bajas reportan una SLPB del 92,8% (3 años) y **89,5%**(5 años), con supervivencia global del 99% y 95% respectivamente. La toxicidad grado II intestinal fue del 5,3% y la genitourinaria del 18,7% (47). Dattoli y cols, en un estudio retrospectivo sobre 282 pacientes (119 tumores de riesgo intermedio y 124 de alto riesgo) que recibieron radioterapia externa y braquiterapia con Pd-103 reflejaron una SLPB a **14 años del 81%** (87% en tumores de riesgo intermedio y 72% en los tumores de alto riesgo). De este trabajo se desprende que los tumores de alto riesgo pueden beneficiarse de terapia multimodal para mejorar sus resultados (48). Prada y cols, combinado radioterapia externa 46 Gy más braquiterapia de altas dosis (1150 cGy) en 100 pacientes de riesgo intermedio y alto, obtuvieron un SLPB a los **5 años del 99% y 87%** respectivamente sugiriendo que esta terapia combinada es la técnica de elección en tumores de riesgo intermedio y alto (49).

Por el contrario, otros autores no encuentran beneficio en la terapia combinada. Así, la tasa de fracaso bioquímico a los 5 años de la RDT externa de altas dosis (> 72 Gy) y la BQT, la combinación de ambas y la cirugía radical son similares en pacientes con tumores T1-2N0M0 en un estudio sobre 2.991 pacientes (50). Un estudio prospectivo comparativo sobre 300 pacientes (111 tumores prostáticos de riesgo intermedio) con seguimiento medio de 45 meses, reflejan SLPB a los 5 años del 89% en este grupo. Estos datos variaban según la modalidad terapéutica, así la BQT aislada refleja SLPB

del 93%, asociada a terapia hormonal neoadyuvante del 75% y la combinación con RDT externa del 92%. En conjunto los resultados de la asociación de RDT externa y BQT en los tumores prostáticos de intermedio y alto riesgo aunque no alcanzaban significación estadística eran satisfactorios (51).

Las **dosis óptimas** de RDT externa suplementaria no están bien definidas. Wallner y cols, en un estudio randomizado comparativo entre 44Gy y 20Gy de RDT más BQT con Pd-103 no ha demostrado diferencias significativas en los resultados de progresión bioquímica (52). Otro trabajo randomizado en 220 pacientes a RDT externa (55Gy) frente a RDT (35.75Gy) asociada a BQT de alta dosis (17Gy) ha reflejado una mejor SLPB ($p=0,03$), con mejor calidad de vida y similar toxicidad en el tratamiento combinado. Sin embargo, la alta tasa de recurrencias precoces en el grupo de sólo RDT externa puede ser debido a un inadecuado escalonado y fraccionamiento de las dosis (53).

A modo de conclusión, la combinación de braquiterapia y radioterapia externa parece tener mejores resultados sobre la supervivencia libre de progresión bioquímica en los tumores de riesgo intermedio (SLPB a los 5 años de **81-99%** en la combinación frente **49-93%** de la irradiación aislada). Su asociación permite incrementar las dosis, al poder concentrar la misma (dosis biológica efectiva) en la glándula prostática y con ello disminuir los efectos secundarios. Son necesarios más estudios para obtener conclusiones relevantes y el impacto en la supervivencia cáncer específica.

¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta a la irradiación?

En la actualidad está por definir cual es el tratamiento óptimo con radioterapia de los cánceres prostáticos de riesgo intermedio. Todavía, se necesita información pronóstica adicional derivada de los datos histológicos de la biopsia (número y porcentaje de cilindros afectados, grado Gleason, invasión perineural) y de los marcadores moleculares (PSA pretratamiento, p53, PCA3, cinética del PSA, células tumorales circulantes). Así, existe evidencia nivel 1 para justificar el escalonado de dosis >76Gy y de la deprivación androgénica asociada en estos tumores (54).

Se han diseñado nomogramas para predecir la SLPB en pacientes tratados con radioterapia y braquiterapia. Si bien la capacidad predictiva del nomograma para radioterapia tiene un poder de discriminación elevado (73%) y una concordancia en la validación externa del 76%, el nomograma de la braquiterapia tiene poca capacidad de discriminación, con una concordancia del 61% (55). Una reciente modificación de estos nomogramas se desprende de un estudio en 2.253 pacientes tratados mediante radioterapia y con una media de 7 años de seguimiento. Se incluyen variables como PSA, grado Gleason, estadio clínico, dosis de radiación y uso de hormonoterapia neoadyuvante consiguiendo índices de concordancia del 72% (56).

Se han recogido distintos factores pronósticos de respuesta a RDT o BQT como son: PSA pretratamiento (41,42,48), % de afectación tumoral de los cilindros de biopsia (41,64,77), Grado de Gleason (43,48,65), invasión perineural (62,63), Dosis 90% (taira,munro.karlsdorti), Dosis total > 150 (36,42) y asociación o no de deprivación hormonal. No obstante, los protocolos actuales de biopsia prostática y su correlación con las piezas de prostatectomía hacen difícil identificar candidatos a los tratamientos. Así, en 4.437 piezas de cirugía radical analizadas, del colectivo de bajo riesgo (PSA <

10 ng/ml, Gleason < 6, < 5%, un sólo cilindro afectado) en el 74% de casos el tumor fue bilateral, 31% el volumen tumoral fue superior al 10% y en el 29% de casos el grado de Gleason fue superior o igual a 7, haciendo difícil una predicción (57). De igual modo, evaluado el grado de Gleason en las biopsias de pacientes remitidos a braquiterapia y analizados por diferentes patólogos sólo en el 52% existió acuerdo entre los dos grupos, aunque sólo en el 19% de ocasiones el cambio de grado alteró el riesgo clínico, casi siempre (94%) hacia un peor pronóstico (58). Analizados 437 piezas de prostatectomía radical Gleason 6 (32,3%) y divididos en dos grupos con PSA < 4 ng/ml o entre 4 y 10 ng/ml se observa que en primer brazo la incidencia de enfermedad extraprostática fue menor (5.9% frente a 14,5%), y el tiempo hasta la progresión bioquímica más largo (3.1 años frente a 1.7 años) con una tasas similar de márgenes quirúrgicos positivos (9,4% frente a 11%) (59).

El **nivel de PSA** pretratamiento, al igual que el estadio clínico y el grado Gleason tiene un innegable valor predictivo de respuesta, figurando en todos los nomogramas destinados a predecir la recurrencia postterapéutica. Así, Singh y cols en un estudio con terapia combinada de RDT 3D y BQT (Pd 103) en 65 pacientes (71% tumores de riesgo intermedio) la SLPB a los 3 años fue del 87%. El nivel de PSA superior o inferior a 10 ng/ml determinó tasas de respuesta en SLPB favorables al valor inferior (90% frente a 80%) (60). En un trabajo sobre 53 pacientes con tumor prostático de riesgo intermedio tratados mediante radioterapia, se objetivo progresión bioquímica del 35% a los 5 años. Analizada la expresión de la **mutación p53** en la biopsia, aquellos tumores con cifras más elevadas (40% con índices > 10% de p53) tuvieron una SLPB menor ($p < 0,001$). Concluyen sugiriendo la expresión mutación p53 como factor guía para determinar incremento en la dosis de radioterapia (61). En un estudio retrospectivo sobre 88 pacientes con tumor de riesgo intermedio que recibieron BQT I-125 con una SLPB del 83% a los 5 años se objetivo que la presencia o no de **invasión perineural** (IPN) en la biopsia modificaba la respuesta bioquímica de **64% frente a 89%** con significación estadística ($p = 0.004$) (62). En consonancia con el trabajo previo, un estudio sobre 517 pacientes tratados mediante radioterapia a los 8 años la mortalidad cáncer específica fue superior en aquellos con invasión perineural en la biopsia (14% frente a 5%, $p = 0,0008$) aconsejando en este subgrupo el escalonado de dosis o la asociación de terapia hormonal (63).

De igual modo, en 187 pacientes de riesgo intermedio tratados con I-125 la SLPB a los 10 años (82,4%) la presencia de Gleason (3+4) frente a (4+3) no presentaba diferencias significativas (SLPB 86,7% frente a 85,2%), pero si la **Dosis90 > 140Gy** (92,6%) frente a < 140Gy (77%)(43). Otros autores, en pacientes de riesgo intermedio tratados con BQT de baja tasa refieren que la dosis mayor o menor de **150Gy** fue una variable predictora de respuesta (36).

El porcentaje de afectación y el número de cilindros afectados por tumor en la biopsia prostática tiene su propio valor predictivo. En un estudio sobre 238 pacientes con tumores de riesgo intermedio, recibieron 74 Gy y la SLPB a os 5 años fue del 80% siendo el **porcentaje de biopsias positivas > 50%** el factor pronóstico determinante, recomendando en estos casos asociar deprivación androgénica con resultados de 93% frente a 76% según el % de afectación (30). Así, en otro estudio de las tendencias o patrones de cuidado de terapia combinada (RDT + BQT) en pacientes con riesgo intermedio (PSA > 10 ng/ml, Grado de Gleason ≥ 7 , estadio pT2b o pT2c) se clasificaron en subgrupos atendiendo a la presencia o no de invasión perineural (IPN),

grado de Gleason (3+4) frente a (4+3) y $>0 < 30\%$ **de cilindros afectados por tumor**. Así en los tumores de riesgo intermedio estadio T1c, Gleason (3+4), IPN negativa y $< 30\%$ de afectación en biopsia, se decantaron por monoterapia. En el mismo grupo, pero con Gleason (4+3) el 80% elegiría monoterapia. Del 80-90% realizarían tratamiento con braquiterapia en monoterapia en los tumores cT2a, PSA de 10-20 ng/ml, Gleason (3+4) y $< 30\%$ de afectación tumoral e IPN negativa; reduciéndose este porcentaje al 50-60% en los cT2b y menos de 2/3 de cilindros positivos y ausencia de IP (64).

A modo de conclusión, podemos decir que los **factores predictivos de mejor respuesta a la irradiación** en el colectivo de tumores prostáticos de riesgo intermedio serían aquellos con PSA < 15 ng/ml, grado de Gleason 3+4, estadios T1c o T2a, ausencia de invasión perineural y $< 30-50\%$ de afectación tumoral en la biopsia, ausencia de expresión mutación p53 ($< 10\%$), cifras de PCA3 < 20 y garantías de recibir la dosis adecuada (76-81 Gy de radioterapia externa conformacional 3D o IMRT, y D90 > 140 Gy en la braquiterapia intestinal). En el colectivo estadio T2b, grado de Gleason 4+3, presencia de invasión perineural o $> 30-50\%$ de cilindros afectados por tumor, PSA > 15 ng/ml, expresión p53 elevada ($> 10\%$), PCA3 > 35 , escalonado de dosis de irradiación y/o fraccionamiento inadecuado, tiene mayor riesgo de progresión bioquímica; por tanto en este subgrupo se suceden las alternativas de terapia multimodal: deprivación androgénica o combinación RDT y BQT.

¿Es útil la deprivación androgénica asociada a RDT y/o BQT?

El papel de la **terapia hormonal en combinación con la radioterapia** ha sido examinado por distintos investigadores contrastando beneficio en el control locorregional y en la supervivencia libre de progresión bioquímica. Así, en un ensayo de la EORTC sobre 22.863 pacientes aleatorizados a recibir radioterapia 70Gy con o sin neoadyuvancia y andyuvancia, se constató una SLPB mejor (74% vs 40%) y supervivencia global (74% vs 62%) a los 5 años favorable a la terapia hormonal (65). Este efecto puede ser debido en parte a la radiosensibilización celular y a la reducción del volumen tumoral. De manera adicional, la disminución del tamaño prostático facilita la braquiterapia y reduce las dosis vesical y rectal de la radioterapia externa (66).

En los tumores de bajo riesgo no parece obtenerse un claro beneficio de una deprivación androgénica asociada a RDT y en los tumores de alto riesgo parece clara la utilidad del bloqueo neoadyuvante, concomitante y adyuvante prolongado (2-3 años) en términos de supervivencia libre de progresión, cáncer específica y global (19). Pero, **¿Cuál sería la pauta de terapia multimodal más apropiada en los tumores prostáticos de riesgo intermedio?** En los tumores de alto riesgo, donde la posibilidad de enfermedad microscópica residual es elevada, la hormonoterapia justificaría su presencia para reducir la enfermedad sistémica. Pero en los cánceres prostáticos de riesgo intermedio, el riesgo de enfermedad residual es menor aunque sigue siendo necesaria una terapia agresiva. Diversos estudios se han desarrollado para determinar el impacto del bloqueo neoadyuvante y concomitante (RTOG 86-10) y la duración óptima de la terapia hormonal (RTOG 92-02).

De los estudios citogenéticos y edpidemiológicos se desprende que los tumores de riesgo intermedio son un colectivo heterogéneo pero con mayor proximidad a los tumores de alto riesgo. Por ello, parece lógico extrapolar que la terapia de deprivación androgénica asociada a las distintas modalidades terapéuticas puede ser de utilidad

como así ha reflejado en el colectivo de riesgo elevado. Diversos estudios tratan de confirmar esta afirmación. No obstante, aunque los estudios iniciales reflejaban un aumento en la SLPB con terapia hormonal, estos fueron realizados con dosis relativamente bajas de irradiación (70Gy equivalente a dosis biológica efectiva de 129Gy²) (19). En un estudio sobre 412 pacientes tratados con radioterapia externa con o sin deprivación androgénica completa de **4 meses** y un seguimiento medio de 2 años, la progresión bioquímica fue del **12.1%** frente al **23.1%** favorable a los tratados con terapia hormonal. El beneficio de la hormonoterapia coincide con el subgrupo que recibió dosis más elevadas de radiación pudiendo enmascarar el efecto real de la terapia hormonal. No obstante, también es el grupo con grado Gleason mayor, dejando en duda cual de los dos parámetros tiene mayor impacto en la supervivencia sin enfermedad (67). Un metaanálisis en 5 ensayos clínicos (3.424 pacientes) de radioterapia asociada a terapia hormonal concluye que una duración prolongada de la misma tiene impacto positivo en la recurrencia local (11,7%) y a distancia (11,5%), un beneficio del 10,1% en la SLPB, pero ausencia de beneficio en la supervivencia cáncer específica (68).

A pesar de estos estudios favorables a la terapia hormonal asociada a radioterapia externa, la mayoría de autores no encuentra beneficio en su aplicación en los tumores de riesgo intermedio. Así, Krauss y cols en un estudio prospectivo donde se comparan 420 varones tratados con irradiación en todas sus modalidades de RDT, BQT y combinación de ambas asociadas a terapia hormonal frente a 624 pacientes tratados sólo con irradiación, no demostraron ventajas significativas a los 8 años. Sólo la asociación de deprivación androgénica y braquiterapia en los tumores prostáticos de riesgo intermedio reflejaban ventajas discretas en el control biológico (69). Otro estudio sólo demostró la ventaja de la asociación de terapia hormonal durante **6 meses** a RDT (76Gy) en 206 pacientes con tumores de riesgo alto e intermedio y con comorbilidad asociada discreta (90,9% vs 85,8% de SLPB a los 7 años) pero no en los de comorbilidad moderada o severa (70). Un estudio canadiense multicéntrico en Fase III comparando el efecto de terapia hormonal neoadyuvante de **3 frente a 8 meses** y radioterapia 66Gy en 378 varones (43% con tumores de riesgo intermedio) registró una SLPB a los 5 años similar en ambos brazos **72%** (3 meses) vs **75%** (8 meses) (p=0,18). Sólo se obtuvo beneficio con la deprivación hormonal más prolongada en el colectivo de tumores de alto riesgo (71% vs 42%, p=0,01) (71).

No se han realizado ensayos prospectivos de **terapia hormonal asociada a braquiterapia**. Así las guías de la ABS (american brachytherapy society) no tiene recomendaciones y el protocolo ideal permanece en controversia. Se han diseñado dos ensayos multicéntricos en 420 varones con cáncer prostático de riesgo intermedio a finalizar reclutamiento en marzo de 2011. Una primera randomización a recibir deprivación androgénica de 3 meses y posterior braquiterapia I-125; y una segunda en el grupo de los tratados a continuar con deprivación o no adyuvante durante **9 meses** más (72). Datos de estudios retrospectivos no muestran beneficio en la asociación de deprivación hormonal con braquiterapia sin radioterapia externa (73). En estos estudios el problema se relaciona con un periodo corto de 3 a 4 meses de deprivación androgénica neoadyuvante sin poder demostrar un claro beneficio oncológico. Ensayos con 6 meses de terapia hormonal e implantes de I-125 y Pd-103 mejoraban las tasas de SLPB y este beneficio sólo era patente ante braquiterapia de baja tasa con dosis de < 140Gy (I-125) o 100Gy (Pd-103), destacando la importancia de la dosis de irradiación (74). De igual modo, un trabajo sobre neoadyuvancia y braquiterapia no sólo no reporto

beneficios en la progresión bioquímica, sino que incrementó la mortalidad no cáncer específica en el colectivo de varones > 73 años (75).

La combinación de radioterapia y braquiterapia consigue dosis biológicas efectivas extremadamente elevadas (180Gy2). Es posible que la asociación de terapia hormonal de corta duración no tenga un papel relevante. Diversos estudios fallan en demostrar la utilidad de la **terapia hormonal asociada a la combinación de radioterapia y braquiterapia**. Así en un estudio en 350 varones con cáncer prostático de riesgo intermedio tratados con BQT, de los cuales 293 recibieron RDT y 141 deprivación androgénica neoadyuvante < **4 meses** (82 pacientes) y adyuvante concomitante durante 1 año (59 pacientes) y con un seguimiento medio de 50 meses, registraron una SLPB a los 6 años del 98% sin tratamiento hormonal, 96% para el neoadyuvante y 100% para el adyuvante. El bloqueo hormonal fue más apropiado en pacientes con PSA > 10 ng/ml y el mejor factor predictivo de repuesto fue el grado de Gleason > 8, concluyendo que la deprivación androgénica sólo mejora los resultados oncológicos en pacientes de alto riesgo y PSA > 10 ng/ml y que la combinación de RDT y BQT mejora en los tumores de riesgo intermedio con SLPB del 97,4% a los 6 años (76).

Pero no todos los estudios refieren beneficio en la terapia hormonal asociada a radioterapia y/o braquiterapia. Así, un estudio multiinstitucional sobre deprivación androgénica neoadyuvante de **6 meses** previa a braquiterapia de alta dosis y radioterapia sobre 1.260 varones con tumores de alto riesgo aleatorizados; se registran datos de supervivencia cáncer específica a los 5 años favorable al grupo sin tratamiento hormonal (98% frente a **93%**) y una tasa menor de metástasis a distancia (5% frente al 10%). Concluyendo que la deprivación androgénica neoadyuvante no beneficia a los tumores de riesgo intermedio y alto, y es mejor su empleo de manera concomitante o adyuvante (77). Un estudio más reciente, realizado sobre 424 pacientes con tumores prostáticos de riesgo intermedio tratados con braquiterapia (Pd-103) y radioterapia 3D conformacional donde 350 recibieron bloqueo hormonal durante **9 meses**, registra una SLPB a los 8 años del **92%** en los dos grupos no demostrándose beneficio alguno de la hormonoterapia. De igual modo, evaluadas las distintas variables, el impacto del tratamiento hormonal no ofreció beneficio en el colectivo con grado Gleason 7 (92% frente a 90,5% p=0,55), con PSA 10-20 ng/ml (92% frente a 100% p=0.32), ni con estadio T2b T2c (89,5% frente a 97% p=0,27) ni con más de un factor de riesgo intermedio (90% frente a 100%), p=0.2). Los autores concluyen que no se puede recomendar de manera rutinaria el tratamiento hormonal en este colectivo y sí se debe hacer más énfasis en la adecuada administración de dosis de irradiación (78). De igual modo, Martínez y cols, no encuentran beneficio en la terapia hormonal neoadyuvante de **6 meses** en 597 pacientes tratados con irradiación combinada. La SLPB a los 5 años del grupo de deprivación androgénica fue del **74%** frente al 76% de los que recibieron radioterapia asilada (79).

Una clasificación previa a la DÁmico, trata de definir que grupos de riesgo de pacientes serían buenos candidatos a la asociación de deprivación hormonal asociada a la radioterapia. En este trabajo, se determina que los tumores de riesgo intermedio subsidiarios a terapia hormonal neoadyuvante serían aquellos con PSA < 10 ng/ml y Gleason 8-10; los tumores con PSA entre 10-25 ng/ml y Gleason 5-7 y los de PSA > 25 y Gleason 2-4 (80).

La decisión de realizar hormonoterapia en los tumores de riesgo intermedio asociada a irradiación se debe hacer en el contexto del tratamiento individualizado, valorando el beneficio y los efectos secundarios. Así, aquellos con variables pronósticas desfavorable se pueden beneficiar de un tratamiento de deprivación hormonal (81). El empleo de la terapia neoadyuvante corta (3 meses) puede facilitar la braquiterapia en próstatas de tamaño grande (> 50-60 gramos) y de la radioterapia, al reducir la glándula y con ello la toxicidad rectal y vesical. La toxicidad de la terapia hormonal está en relación con la duración de la misma. Así, una pauta neoadyuvante corta de 3 meses puede tener beneficio en supervivencia bioquímica minimizando los efectos secundarios, no habiéndose demostrado la ventaja de pautas más prolongadas en los tumores prostáticos de riesgo intermedio (71). En la modalidad neoadyuvante se emplea el bloqueo androgénico completo o los antiandrógenos y en la modalidad adyuvante o concomitante se emplean los análogos LHRH. Además, una pauta corta de deprivación androgénica (3 meses) permite recuperar los niveles de testosterona en 1 año, donde los niveles de LH se normalizan constatando la recuperación de las células de Leydig (murphy v 2007). De igual modo, la asociación de tratamiento neoadyuvante a la RDT no disminuye la calidad de vida excepto en la función sexual (82).

Se trata en definitiva de identificar los subgrupos de riesgo que se puedan beneficiar de la terapia hormonal (83). La asociación de un tratamiento concomitante y adyuvante puede ser útil en aquellos pacientes donde no se pueda lograr una dosis de irradiación biológicamente efectiva (> 200Gy2) o los factores predictivos de progresión estén presentes (>T2b, grado de Gleason 4+3, presencia de invasión perineural o > 50% de cilindros afectados por tumor, PSA >15 ng/ml, expresión p53 elevada (>10%), PCA3 > 35, escalonado de dosis de irradiación y/o fraccionamiento inadecuado (30). En el resto no se puede recomendar de forma rutinaria. Por ello, son necesarios más estudios de radioterapia a altas dosis en combinación con terapia hormonal y en esa línea destaca el ensayo RTOG 0815.

Otras modalidades de irradiación y sus asociaciones ¿Qué utilidad puede tener la irradiación intraoperatoria? ¿y la hipertermia asociada a irradiación?

La posibilidad de aplicar la irradiación directamente sobre el órgano diana mediante la inserción de agujas en el tejido expuesto en el campo operatorio no es una idea reciente. Su empleo en la cirugía por cáncer de mama y cervix uterino son clásicos. Su objetivo pretende aplicar una dosis elevada de irradiación directamente sobre el tumor reduciendo así los efectos colaterales.

En la actualidad se ha documentado su empleo en 33 pacientes con tumores de riesgo intermedio y localmente avanzados. Una vez realizada la linfadenectomía, se aplica con acelerador lineal una isodosis al 90% de 12 Gy intraoperatoria. Según los resultados histológicos se asocia hormonoterapia o radioterapia adyuvante. Este grupo se comparó con 100 pacientes históricos intervenidos que precisaron terapia adyuvante. Las complicaciones en ambos grupos fueron similares y el seguimiento fue corto no pudiendo establecer conclusiones significativas (84). Otro trabajo más reciente sobre 52 pacientes con tumores de alto riesgo de enfermedad extracapsular (>25%) recibieron una dosis 10-12 Gy con 9-12 Mev intraoperatoria durante 30 minutos. A posteriori 38 pacientes recibieron Radioterapia externa a dosis de 50 Gy. La toxicidad rectal y urinaria fue baja y el procedimiento resulto seguro aunque son necesarios estudios a más largo plazo (85).

La asociación de **hipertermia y radioterapia** externa ha resultado prometedora. Así, la reducción de la toxicidad a corto y largo plazo puede ser lograda gracias al efecto de la hipertermia. La aplicación de calor ha permitido mejorar los efectos anticáncer de la irradiación en estudios experimentales in vitro e in vivo y puede ser útil en los tumores de riesgo intermedio y alto. No obstante, son necesarios más estudios randomizados en Fase III comparando radioterapia y deprivación androgénica asociada a hipertermia. (86)

Otras alternativas a la cirugía radical en el tratamiento de los tumores de riesgo intermedio son: la HIFU y la crioterapia. Estudios recientes han documentado la utilidad de la **HIFU** en 171 pacientes (47 con tumores de riesgo intermedio) registrando tras un seguimiento medio de 67.9 meses una SLPB del 84,2% en los de bajo-intermedio riesgo y un 63,1% de riesgo alto. El 93,4% no tenía cáncer residual en la biopsia a los 6 meses considerándose una buena alternativa en ese colectivo de tumores de riesgo intermedio no candidatos a tratamiento quirúrgico (87). Una revisión sistemática actual sobre 3.018 pacientes tratados con HIFU (93% como terapia primaria y 7% de rescate), registran una SLPB a 1, 5 y 7 años del 78-84%, 45-84% y 69% respectivamente. La tasa de biopsia negativa del 80% a los 15 meses y la SCE del 100% (5 años) y 98% (8 años). Con tasas de toxicidad urinaria (1-58%), potencia sexual (1-77%), toxicidad rectal (0-15%) y dolor (1-6%) (88).

La **crioterapia** en los tumores de bajo o riesgo intermedio con próstatas < 40 ml reflejan SLPB a 5 años ligeramente inferiores a las obtenidas con la cirugía radical. En una revisión de 8 series sobre 1.483 pacientes tratados con criobalación prostática se recogen SLPB de 71-89% y una tasa de biopsias positivas del 1,4-13% (89). Recientemente, Ko y cols registran datos sobre crioterapia asociada a bloqueo androgénico (3 meses) comparado con radioterapia en tumores de alto riesgo no apreciando diferencias significativas en progresión bioquímica (21,2% en ambos grupos) ni en tiempo medio de SLPB (54 meses frente a 68 meses) (90)

Aunque faltan estudios de calidad y sean necesarios seguimientos a largo plazo, la HIFU y la crioterapia pueden ser una alternativa en varones con cáncer prostático de riesgo intermedio que rechacen o no sean candidatos a la cirugía y radioterapia y con esperanza de vida inferior a 10 años.

3. RIESGO-BENEFICIO DEL TRATAMIENTO MEDIANTE PROSTATECTOMIA RADICAL Y DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA. MODALIDADES DE TRATAMIENTO Y EVIDENCIAS DISPONIBLES

La tendencia actual del tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata es a intervenir a un mayor número de pacientes, más jóvenes y con tumores de bajo o riesgo intermedio debido a la migración de estadios generado por el screening del PSA. Los avances tecnológicos, como la irrupción de la cirugía robótica desde 2002, han permitido incrementar las indicaciones en detrimento de otras modalidades terapéuticas como la braquiterapia, crioterapia y radioterapia en estos tumores de riesgo intermedio, al conseguir disminuir los efectos colaterales de la cirugía y aumentar la organoconfinidad al 80% (91). Así que en la actualidad un paciente con un tumor prostático localizado de riesgo intermedio y con esperanza de vida superior a 10 años la prostatectomía radical

es uno de los tratamientos estándar (38). El tiempo medio a la progresión en los T2 no tratados es de 6 a 10 años y ocurre en el 70% de los casos en 5 años.

En los pacientes con CaP de riesgo intermedio que se decidan por realizar una prostatectomía radical se debe asociar una **linfadenectomía pélvica extendida**. Así como en los tumores de bajo riesgo no parece ser necesaria la linfadenectomía, en este grupo si se estima un riesgo superior al 7% su realización es aconsejable. En estas circunstancias, el riesgo de afectación ganglionar oscila entre 15-40% (92). Un predominio del patrón 4 en la biopsia o más de 3 cilindros con patrón 4 de Gleason, incrementa el riesgo de metástasis ganglionares al 20-45%.(45). La linfadenectomía convencional limitada a la zona obturatriz y vena ilíaca infraestadia el tumor y existe la posibilidad de dejar un 19-35% de ganglios localizados fuera de este territorio, no siendo recomendada en este grupo de riesgo (93). Se aconseja abarcar los ganglios de la arteria y vena ilíaca externa, los de la fosa obturatriz caudal y craneal al nervio obturador y los mediales y laterales a la arteria ilíaca interna. De este modo se completa el 75% de los lugares anatómicos habituales de extensión, aconsejándose obtener una media de 20 ganglios linfáticos para estudio (94).

Algunos autores recogen los resultados sobre 1.269 pacientes sometidos a cirugía radical a los que realizan linfadenectomía (30%): 253 casos linfadenectomía limitadas y en 121 pacientes extendida. Registran que en el colectivo con patrón Gleason 7 la tasa de ganglios positivos fue del 9,6% en la técnica extendida frente al 1% en la linfadenectomía convencional (95). La localización habitual de los ganglios linfáticos en los tumores de riesgo intermedio se refleja en un estudio reciente sobre 119 pacientes de este colectivo con metástasis ganglionar en el 14%. Se registran en orden de frecuencia las siguientes áreas: fosa obturatriz (34%), arteria ilíaca interna (24%); ilíaca externa (17%), ilíaca común (17%), retroilíaca (2%) y presacro (2%) (96).

Dado que la lateralidad de las biopsias positivas no puede predecir la afectación ganglionar, se recomienda que el procedimiento siempre se realice de manera bilateral. La linfadenectomía extendida sólo incrementa una media de 18-20 minutos la cirugía, permitiendo duplicar los ganglios obtenidos multiplicando por 10 la tasa de detección de metástasis ganglionares en los varones con tumores Gleason 7 (97). La extensión de la linfadenectomía, referida como número de ganglios obtenidos, tiene impacto en la recurrencia bioquímica. Así, en un estudio sobre 872 prostatectomías radicales (linfadenectomía en 567 pacientes), en aquellos con ganglios positivos < 2 de riesgo alto e intermedio y con > de 10 nódulos obtenidos en la muestra tenían un SLPB inferior en el análisis uni y multivariable (98). Al contrario, la presencia de > 20 nódulos linfáticos negativos incrementa 1.5 la posibilidad de permanecer libre de recurrencia bioquímica (99).

De igual modo, realizar una técnica de preservación neurovascular estaría limitada a pacientes con tumores de bajo riesgo (T1c, PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7) sólo siendo opcional la **preservación unilateral en CaP estadio T2a**, en ausencia de invasión perineural, con menos de una biopsia Gleason > 6 ipsilateral, con tumor no palpable ipsilateral y con menos de un 50% de los cilindros afectados por tumor en la biopsia prostática. Algunos autores con experiencia sobre 500 prostatectomías radicales robotasistidas recogen tasas de márgenes quirúrgicos positivos de 5,8 % en el colectivo de tumores de riesgo intermedio (tasa global del 7,4%), aconsejando la no preservación

nerviosa en los tumores T2b/T3, Gleason > 8 y > 30% de múltiples biopsias afectadas (100).

¿Cuál es el lugar actual de la deprivación androgénica neoadyuvante a la prostatectomía radical?

La observación de los efectos del bloqueo androgénico en la glándula prostática, permitió plantearse la idea de emplearlo de manera neoadyuvante con objeto de mejorar o reducir el estadio local de los cánceres prostáticos localmente avanzados albergando la esperanza de conseguir mejores resultados oncológicos y permitir rescatar pacientes para beneficiarse de una cirugía radical. De igual modo, y dado que existe un infraestadiaje en los tumores estadio clínico T1-T2, el tratamiento quirúrgico como monoterapia se traduciría en un porcentaje mayor de márgenes quirúrgicos, enfermedad extracapsular e invasión ganglionar con el incremento en el riesgo de recidiva bioquímica y progresión de la enfermedad (101).

El **tratamiento neoadyuvante hormonal** fue publicado por primera vez en 1944 por Vallet y cols con la intención inicial de reducir el volumen de la glándula prostática. El primer estudio aleatorizado que refleja neoadyuvancia asociada a cirugía radical en el cáncer prostático se realizó con 161 pacientes distribuidos aleatoriamente. Se objetivó una reducción de márgenes quirúrgicos del 33% al 7,8% y un incremento de la organoconfinidad en 32% (102). Otros grupos han comunicado, en 126 pacientes aleatorizados, descensos en la tasa de márgenes quirúrgicos del 45,5% al 23% pero sin beneficio en la SLPB (49,8% frente a 51,5%) con el empleo de bloqueo completo durante tres meses (103). En un estudio prospectivo randomizado donde 69 varones de 119 con cáncer prostático estadio T2-T3 recibieron bicalutamida durante 3 meses previos a la prostatectomía radical se apreció un incremento de 3.5 en márgenes negativos, especialmente en los estadios pT3a (51% frente a 16,3%) no así en los T2 (8,6% frente a 5%) sin mejoría en la supervivencia (104). Diversas hipótesis tratan de explicar esta contradicción donde la mejoría del estadio local adolece de impacto positivo en los resultados histológicos. Los argumentos esgrimidos van desde el escaso seguimiento de los ensayos clínicos, el periodo corto de deprivación hormonal hasta la dificultad de interpretación histológica de estos especímenes posthormonoterapia. Esta dificultad del patólogo en la adecuada interpretación de los cambios morfológicos posthormonoterapia limitaría la apropiada asignación del grado histológico, infraestimando la tasas de márgenes quirúrgicos y la afectación capsular (105). Se han recogido incrementos de 2.6 y 2.8 en la expresión de EGFR y Her2/neu en las células tumorales prostáticas tras la deprivación neoadyuvante. Este hallazgo puede explicar la ausencia de beneficio de este tratamiento al considerarse ambos hallazgos factores de mal pronóstico. No obstante, y como hemos reflejado en apartados anteriores, la deprivación androgénica neoadyuvante a la radioterapia si parece ofrecer beneficio oncológico en términos de progresión y supervivencia. Un hipotética explicación para ello sería que la persistencia de tumor residual postquirúrgico (elevada tasa de márgenes positivos en los pT3a) con alta expresión de EGFR y Her2/neu, estas células tumorales al no recibir más tratamiento tengan vías de supervivencia compensatorias y queden libres para proliferar y diseminarse (104).

En los últimos años se han diseñado diferentes estudios prospectivos aleatorizados con objeto de conocer el impacto del bloqueo androgénico en el pronóstico de estos pacientes. En dichos ensayos se demostró que el empleo de deprivación androgénica

previa a la prostatectomía radical reflejaba **beneficios en los factores morfológicos** al poder disminuir el tamaño tumoral, el estadio patológico, la tasa de márgenes quirúrgicos y la afectación ganglionar (105,106). Incluso en algunos trabajos se registraba un incremento discreto en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, **pero sin claros beneficios en la supervivencia global ni en la cáncer específica** (107,108).

Otros estudios de tratamiento neoadyuvante, constatan un descenso en la tasa de márgenes quirúrgicos sin impacto en la afectación ganglionar ni en la SLPB no estableciendo recomendación para su empleo rutinario (109,110). Así en un estudio europeo sobre 402 pacientes randomizados a recibir bloqueo androgénico máximo con goserelina y flutamida durante 3 meses previos a prostatectomía radical se registró un descenso en el estadio en el 15% frente al 7% de los no tratados y un descenso en la progresión bioquímica del 33% frente al 26% sin alcanzar significación estadística (111). En otro estudio sobre 31 pacientes con la misma pauta de bloqueo máximo se recoge disminución en márgenes quirúrgicos, invasión de vesículas seminales y afectación ganglionar (112). Datos sobre 148 pacientes randomizados a goserelina más flutamida durante 3 meses antes de cirugía radical y con un seguimiento medio de 8 años reflejan una SLPB a los 7 años del 80% frente al 78% en los no tratados sin significación estadística y sin demostrar claro beneficio (113). De igual modo, se recogen datos donde se destaca que el tratamiento neoadyuvante sólo ofrece ventajas en los cánceres prostáticos localmente avanzados (114,115).

Ante estos hallazgos contradictorios, se planteó la duda de si un bloqueo androgénico neoadyuvante de 2-3 meses sería insuficiente. Así algunos grupos proponen un tratamiento de **8 meses**, argumentando que en un trimestre sólo se consigue hacer indetectable los niveles séricos de PSA en el 22% de pacientes frente al 84% a los ocho meses. En este estudio comparativo de 3 meses frente a 8 meses de neoadyuvancia se consiguió una reducción en la tasa de márgenes quirúrgicos del 23% al 12%, una mayor organoconfinidad (80% frente a 68%) y una menor afectación ganglionar (0,4% frente a 3,1%) (116). Del mismo modo, otros autores reflejaron una clara mejoría en las tasas de márgenes quirúrgicos, de extensión extracapsular y afectación ganglionar con neoadyuvancia durante **5 meses** frente a los de 3 meses. Todos ellos, argumentos a favor de una deprivación androgénica más prolongada (117).

No obstante un metaanálisis de la Crochane concluye que **la neoadyuvancia no aporta ninguna ventaja significativa sobre la prostatectomía radical aislada** en términos de supervivencia global ni cáncer-específica, aunque la mayoría de estudios no incluye resultados por grupos de riesgo, no siendo posible analizar esos subgrupos (118). En otro metaanálisis más reciente refleja que esta modalidad terapéutica no mejora la supervivencia global ni la cáncer específica, pero reduce las tasas de márgenes positivos (RR 0.49, 95% intervalo confianza: 0.42-0.56, $p < 0,00001$), de organoconfinidad (RR:1.63;95% intervalo confianza 1.37-1.95, $p < 0,0001$) e invasión ganglionar (RR:0,49; 95% IC 0.42-0.56; $p < 0,02$) (119). La ausencia de mejoría en los resultados clínicos importantes (supervivencia global y cáncer específica, supervivencia libre de progresión bioquímica) a pesar de los resultados histológicos y sobre los márgenes quirúrgicos abren la necesidad de realizar estudios donde definir su utilidad. En las guías clínicas con nivel de evidencia 1ª el bloqueo neoadyuvante de 3 o 9 meses no está recomendado en los estadios T1 o T2

Si analizamos el balance riesgo-beneficio, podemos sugerir que el bloqueo androgénico no está exento de efectos secundarios a tener en cuenta. Además si se valoran los inconvenientes de la hormonoterapia como la mayor dificultad de estadificación de la pieza, mayor fibrosis que puede dificultar la cirugía, los efectos sobre el organismo y el mayor coste económico, la relación riesgo-beneficio no justifica su empleo de forma estandarizada. De manera adicional, el bloqueo hormonal tampoco está recomendado en los tumores de bajo riesgo donde no existe beneficio e incluso se ha documentado un incremento en efectos secundarios y de mortalidad por enfermedad cardiovascular (120).

¿Qué nos depara el futuro en neoadyuvancia?

Necesitamos definir bien los subgrupos según factores predictivos pronosticos que se puedan beneficiar de un tratamiento neoadyuvante. Es necesario definir la modalidad terapéutica más oportuna así como la duración de la misma. Se pueden emplear los nuevos antagonistas LHRH de acción más rápida (abarelix o degarelix) permitiendo conseguir unos niveles de castración más rápidos y acortando el plazo para la intervención quirúrgica. El empleo de los nuevos análogos semestrales y los nuevos antagonistas del receptor androgénico (MDV3100, 5-Azacitidina, inhibidores HSP90(17AAG)), el abiraterone (inhibidor de la síntesis de andrógenos suprarrenales (-)CYP17A1) y los inhibidores de la síntesis de andrógenos intratumorales (inhibidores de 5alfareductasa1, inhibidores de 3BetaHSP o 17BetaHSP) pueden tener su lugar en la modalidad neoadyuvante. De igual modo, será interesante explorar las distintas formas de quimioterapia en su versión neoadyuvante y combinada (121).

¿Que papel puede tener la hormonoterapia adyuvante ante la recidiva bioquímica postprostatectomía radical?

Es bien conocido que tras la cirugía radical la progresión bioquímica puede ocurrir en el 17-64% de los casos y un tercio de los mismos con recidiva acabarán desarrollando enfermedad metastásica. En casos seleccionados con recidiva bioquímica postcirugía radical > 2 años desde la intervención, con PSA Doubling time > 10 meses, con márgenes quirúrgicos positivos sin invasión de vesículas seminales ni afectación ganglionar y con un Gleason < 8 son buenos candidatos a la **RDT de rescate**. Con estos factores referidos pero a la inversa, el riesgo de progresión metastásica en los pacientes no tratados a los 7 años fue del 79% (122). De igual modo el tratamiento precoz tiene mejores resultados que la terapia diferida. Se han randomizado diferentes ensayos con la hipótesis de que una radioterapia del lecho tumoral precoz tratando la enfermedad residual microscópica puede ser más efectiva. Se registran SLPB a los 5 años del 57-90% y a los 10 años del 51 al 55% (123). En los ensayos del German Cancer Society ARO 96-02, el EORTC 22911 y el SWOG 8794 se han reflejado buenos resultados. Así, en 1005 varones con márgenes quirúrgicos positivos e invasión de vesículas seminales fueron randomizados a RDT precoz o tratamiento diferido observando mejor SLPB (72,2% frente a 51,5%) y ausencia de progresión clínica (83,3% frente a 74,85) a los 5 años en el primer grupo (124).

En este escenario el **tratamiento hormonal adyuvante** asociado a RDT ha demostrado una reducción en el fracaso bioquímico (65% frente 42%) en el ensayo RTOG 85-31 donde 139 pacientes recibieron RDT con o sin deprivación androgénica inmediata (bicalutamida 150 mgrs) (125). Los resultados fueron más significativos en

pacientes de mayor riesgo de tener metástasis ocultas. En aquellos con uno o más de los siguientes factores de riesgo: invasión vesículas seminales, márgenes positivos, extensión extracapsular o PSA preRadioterapia $>0,6$ ng/ml (126). Tres estudios retrospectivos comparativos de hormonoterapia adyuvante corta (2-4 meses) asociados a RDT postoperatoria han demostrado **mejor control bioquímico con la asociación de la deprivación hormonal** (126,127,128).

De este modo, la radioterapia del lecho tumoral ante fracaso bioquímico es potencialmente curativa y debe ser considerada como primera alternativa terapéutica. No existe evidencia acumulada sobre el efecto curativo del tratamiento hormonal, y la terapia intermitente o continua debe ser reservada como segunda línea ante varones donde fracase la radioterapia de rescate o en aquellos de alto riesgo de enfermedad diseminada (PSA preoperatorio > 10 ng/ml; Gleason >8 ; PSADT $< 6-10$ meses, Recidiva bioquímica < 2 años) (123). En un revisión de 27 ensayos clínicos no se determinó un nivel de PSA o PSA DT concreto para el inicio de la terapia de deprivación androgénica después del fracaso de la terapia local radical, y el **beneficio en la supervivencia global a los 5 años fue del 3%** (con una reducción del 10% en el riesgo de muerte) e intervalo de confianza entre 0,4% y 6,0% (129). En un estudio sobre 85 varones con recidiva bioquímica tras cirugía radical, donde 42% recibieron RDT adyuvante precoz y 70% deprivación neoadyuvante, la progresión bioquímica fue del 25% frente al 40% de los pacientes no irradiados (130).

A modo de conclusión, el papel del tratamiento adyuvante postoperatorio sigue rodeado de incertidumbre quedando pendiente de dilucidar cuál es el momento óptimo para iniciar la terapia de rescate y el papel de la deprivación androgénica en el mismo. No obstante y con un nivel de evidencia 1; se puede recomendar que en pacientes con **PSA detectable $> 0,2$ ng/ml y/o márgenes quirúrgicos positivos postprostatectomía radical se ofrezca radioterapia precoz** a las 6 semanas y a dosis de **64-66 Gy** sobre lecho tumoral, siendo los resultados más favorables sin esperar a un ascenso del PSA $> 1,5$ ng/ml, aunque exista el riesgo de sobretratamiento. En aquellos varones con PSA indetectable ($< 0,2$ ng/ml) pero con factores de riesgo alto de recurrencia (pT3, Gleason >8 , PSA preoperatorio > 10 ng/ml) se puede valorar la asociación de RDT y deprivación hormonal, sin determinarse la duración del mismo. Y en los casos de *PSA persistente o recurrencia < 1 año, invasión de vesículas seminales, afectación extracapsular, márgenes positivos múltiples, ganglios afectados, PSA DT < 6 meses, Gleason > 8* , la radioterapia aislada resultará inapropiada ante la más que probable presencia de enfermedad sistémica dando paso a la **hormonoterapia continua o intermitente** (131). El bloqueo androgénico inmediato sólo ha resultado beneficioso en pacientes con ganglios positivos en un estudio randomizado (132). El estudio RADICALS en fase III con dos randomizaciones; la primera entre RDT precoz a los 3 meses de la prostatectomía radical con 3 brazos de deprivación hormonal de 6 meses frente a 24 meses o sin tratamiento; y la segunda con dos brazos a radioterapia inmediata (adyuvante) frente a radioterapia de rescate ante elevación de PSA ofrecerá luz a todas estas dudas (133).

De manera adicional, la deprivación androgénica ha demostrado efectos secundarios bien conocidos como la disminución de masa muscular, incremento de grasa y obesidad, disminución del contenido mineral y densidad ósea con alto riesgo de osteoporosis en periodos relativamente cortos de tratamiento (9 meses) (134). De igual modo, se ha documentado en un estudio sobre 3.262 pacientes tratados mediante cirugía

radical y 1.630 con radioterapia, braquiterapia o crioterapia y bloqueo androgénico (seguimiento medio de 3.8 años), que en el grupo de 1.015 pacientes que recibieron deprivación hormonal y de mayor edad (> 65 años) se **incrementó el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular** de manera estadísticamente significativa (**5,5% frente a 2.0%** a los 5 años). Datos que sólo alcanzaron significación en los pacientes tratados previamente con cirugía radical y no así en el resto de modalidades terapéuticas (135). La radioterapia de rescate no está exenta de efectos secundarios gastrointestinales y urinarios. Se ha constatado que reduce las tasas de recuperación de la continencia urinaria postprostatectomía radical. Así se desprende de un estudio sobre 1.123 pacientes tratados mediante PR desde 2001 a 2010 donde 460 eran de riesgo intermedio (41%). La tasa media de continencia al año y dos años de los varones intervenidos frente a los que recibieron radioterapia neoadyuvante fue del 71% frente a 45% y 77% frente a 50% respectivamente. Estratificados por grupos, el impacto de la RDT en los tumores de riesgo intermedio fue al año de 67% frente 43%, al 2º año de 74% frente a 47%. Concluyen que los pacientes que no recibieron RDT adyuvante presentaron 1.6 más opciones de recuperación de la continencia urinaria después de la cirugía radical (136).

4. LAS RECOMENDACIONES DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN LAS GUIAS CLÍNICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER PROSTÁTICO DE RIESGO INTERMEDIO

En las guías Europeas de Urología no se recomienda el tratamiento hormonal en los estadios T1b-T2b salvo en pacientes sintomáticos en los que no sea posible instaurar un tratamiento con intención curativa (grado C de recomendación). En este colectivo, la monoterapia con antiandrógenos ha demostrado peor supervivencia que la conducta expectante, no siendo por tanto recomendada (grado A de recomendación). El bloqueo hormonal neoadyuvante a la cirugía radical refleja beneficios en los factores morfológicos al poder disminuir el tamaño tumoral, el estadio patológico, la tasas de márgenes quirúrgicos y la afectación ganglionar pero sin claros beneficios en la supervivencia global ni en la cáncer específica, no siendo por tanto recomendada (nivel 1ª de recomendación).

De igual modo, la deprivación androgénica asociada a radioterapia o braquiterapia sólo ha demostrado mejoría en la supervivencia en los tumores de alto riesgo, seguidos de tratamiento posterior prolongado de 3 años (nivel de evidencia 2a). Y sólo en un subgrupo de tumores de riesgo intermedio, si no es posible administrar dosis de radioterapia > 75 Gy se puede administrar un corto periodo de bloqueo hormonal neoadyuvante y concomitante (6 meses) y puede influir favorablemente en la supervivencia global si no presentan comorbilidad asociada severa (nivel de evidencia 1b).

En las del Instituto nacional del cáncer de Estados Unidos, para los estadios I y II no se contempla el empleo de deprivación androgénica y sólo en el estadio III (T3N0M0) se acepta la manipulación hormonal. En las Guías de la AUA dejan la deprivación androgénica para obtener el control en los pacientes con síntomas donde la cirugía o radioterapia no pueden ser aplicadas (137,138).

A modo de resumen, los cánceres prostáticos de riesgo intermedio (T2b, PSA 10-20 ng/ml, Gleason 7) que constituyen un tercio de los actualmente diagnosticados, si no son tratados el 70% progresarán a los 5 años. El tratamiento debe ser individualizado y consensuado con el paciente. En los varones < 65 años con esperanza de vida superior a 10 años y donde no existan contraindicaciones para la cirugía, se debe ofrecer prostatectomía radical. La cirugía radical ha demostrado beneficios hasta los diez años en SLPB y SCE frente a otras alternativas terapéuticas. En varones de 70-79 años los resultados se equiparan con la radioterapia y braquiterapia, siendo incluso favorables a estas modalidades de irradiación en los octogenarios. De realizarse la cirugía, en aquellos pacientes con riesgo de afectación ganglionar superior al 7% en los nomogramas, se debe realizar linfadenectomía bilateral y extendida. La preservación neurovascular unilateral sólo está indicada en casos seleccionados de tumores prostáticos de riesgo intermedio seleccionados como: T2a, ausencia de invasión perineural en la biopsia, tumor no palpable en ese lado, < 50% de cilindros positivos, 1 sólo cilindro Gleason 7 ipsilateral. La deprivación androgénica neoadyuvante a la cirugía radical, aunque mejora parámetros morfológicos locales: tasa de márgenes quirúrgicos, organoconfinidad, afectación ganglionar no ha demostrado mejorar la supervivencia cáncer específica ni global y por tanto no está recomendada. De igual modo, no existe diferencia entre pauta corta o larga de terapia hormonal (3,5 u 8 meses) sólo siendo de interés en los tumores de alto riesgo.

En los varones con tumores de riesgo intermedio que opten por alguna modalidad de terapia con irradiación: radioterapia, braquiterapia o la combinación de ambas, es imperativo aplicar una adecuada dosis biológica efectiva. En este colectivo se recomiendan dosis elevadas de 76-81 Gy en radioterapia externa y dosis 140-150Gy de braquiterapia intersticial. No existen diferencias significativas en parámetros oncológicos entre la braquiterapia y la radioterapia a corto medio plazo. La combinación de ambas modalidades permite incrementar la dosis efectiva sin el inherente aumento de toxicidad, siendo más efectiva en tumores de alto riesgo. Lo apropiado es seleccionar el subgrupo de tumores de riesgo intermedio de peor pronóstico que se puedan beneficiar de pautas cortas de deprivación androgénica. Así, en aquellos pacientes donde no sea posible administrar dosis elevadas de irradiación, o con PSA > 15 ng/ml, Gleason 4+3, invasión perineural en la biopsia, > 50% de cilindros afectados por tumor, expresión P53 positiva y PCA3 > 35 la asociación de terapia hormonal puede ser apropiada no existiendo estudios que demuestren la superioridad de la deprivación corta o prolongada (3,6 o 9 meses) ni de la modalidad concomitante o adyuvante como en los tumores de alto riesgo. La deprivación neoadyuvante puede facilitar la braquiterapia y la crioterapia al reducir el volumen prostático y permitir concentrar la irradiación o congelación respectivamente en la glándula, reduciendo toxicidad vesical y rectal.

Para concluir, el tratamiento de estos tumores de riesgo intermedio continúa generando disparidad de opiniones y son necesarios más estudios que permitan comparar en ensayos controlados y randomizados las distintas modalidades terapéuticas y su posible asociación en subgrupos de riesgo definidos por los factores pronósticos clínicos y biológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. KLEIN E; CIEZKI J, KUPELIAN PA et al: *Outcomes for intermediate risk prostate cancer: Are there advantages for surgery, external radiation or brachytherapy?. Urol Oncol: Seminars and Original investigations 2009; 27(1):67-71.*
2. DÀMICO AV, WHITTINGTON R, MALKOWICZ SB et al: *Biochemical outcome after radical prostatectomy, External beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 1998; 280:969.*
3. COOPERBERG MR, BROERING JM, KANTOFF PW et al: *Contemporary trend in low risk prostate cancer: risk sssesment and treatment. J Urol 2007; 178(1): 14-19.*
4. KATES MR, BADALATO GM, HRUBY G et al: *Pathologic stage at prostatectomy over time: Has there been a trend toward intervention for localized disease in the robotic era?. Eur Urol Suppl 2011;10(2):156.*
5. HERNANDEZ DJ, NIELSEN ME, HAM M, PARTIN AW: *Contemporary evaluation of the Dámico risk classificaction of prostate cancer. Urology 2007;70(5):931-935.*
6. ISHKANIAN AS, ZAFARANA G, THOMS J et al: *Array CGH as a potencial predictor of radiocurability in intermediate risk prostate cancer. Acta Oncol 2010; 49(7):888-894.*
7. KLOTZ L. *Active surveillance for favourable risk prostate cancer. What are the results, and how safe is it? Semen Radiat Oncol.2008; 18:2-6.*
8. COOPERBERG MR, COWAN JE, HILTON JF et al: *Outcomes of active surveillance in me with intermediate-risk prostate cancer. Journal of Clinical Oncology. 2011; 29(2):228-34.*
9. ROEMELING S,ROOBOL MJ, POSTMA R et al: *Management and survival of screen-detected prostate cancer who might have been suitable for active surveillance. Eur Urol 2006; 50:475-482.*
10. BIL AXELSON, HOLMBERG L, FILÉN F et al.. *Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer:the Scandinavian prostate cancer group study number 42008. J Natl Cancer Inst 2008;100(16):1144-54.*
11. ABDOLLAH F, SUN M, THURET R et al. *A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostatic cancer patients:1988-2006. Eur Urol 2011;59(1):88-95.*
12. JOHANSSON JE, HOLMBERG L, JOHANSON S et al: *Fifteen-year survival in prostate cancer: a prospective, population-based study in Swedwn. JAMA 2004; 291:2713-9.*
13. LIU L, COCKER AL, DU XL et al: *Long.term survivalafter radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. J Surg Oncol 2008;4(3)251-256.*
14. VASSIL AD; MURPHY ES, REDDY CA et al. *Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radioation therapy or permanent seed implantation Urology 2010;76(5):1251-1257.*
15. FOWLER FJ: *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(8):2258-65.*

16. ALUWINI S, VAN ROOIJ, HOOGEMAN M et al: Cyberknife stereotactic radiotherapy as monotherapy for low to intermediate stage prostate cancer. Early experience, feasibility and tolerance. *J Endourol* 2010;24(5):865-869.
17. ZELEFSKY M, FUKS Z, HUNT M et al: High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-81.
18. ZIETMAN AL; DeSILCIO M, SLATER JD et al: Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-9.
19. DÁMICO A, MANOLA J, LOFFREDO M et al: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821-7.
20. POLLACK A, ZAGARS GK, STARKSCHALL G et al: Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson Phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1097-105.
21. KUPELIAN P, KUBAN D, THAMES H et al: Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:415-9).
22. RAY ME, THAMES HD, LEVY LB et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: A multi-institutional analysis. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 2006;64:1140-50.
23. ROACH M, HANKS G, THAMES H et al: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the ASTRO-RTOG Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-4.
24. BRUNDAGE M, LUKKA H, CROOK J et al: The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 low or intermediate risk prostate cancer- A systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2002;64(3):239-250.
25. DÁMICO A, RENSHAW AA, LOFFREDO M et al: Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(3):289-95.
26. PEETERS ST, HEEMSBERGEN WD, KOPER PCM et al: Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6.
27. BECKENDORF V, GUERIF S, LE PRISE E et al: The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1056-65.
28. SYMON Z, GRIFFITH KA, McLAUGHLIN PW et al: Dose escalation for localized prostate cancer. Substantial Benefit observed with 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:384-90.
29. MATZINGER O, DUCLOS F, BERGH AVD et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate and high-risk localized prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2825-2834.
30. LIAUW SL, FRICANO J, CORREA D et al: Dose-escalated radiation therapy for intermediate risk prostate cancer: patient selection for androgen deprivation therapy using percentage of positive cores. *Cancer* 2009;115(8):1784-1790.

31. KARLSDOTTIR A, MUREN LP, WENTZEL-LARSEN T: *Outcome in intermediate or high risk prostate cancer patients receiving radiation dose and hormonal therapy. Acta Oncol* 2009;48(6):874-881.
32. CHEUNG R: *Dose-response characteristics of low-and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(4):993-1002.
33. MARTINEZ A: *Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. J Urol* 2003;169:974-9.
34. GALALAE RM: *Long-term outcome by risk factors using conformal high dose rate brachytherapy boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1048-55.
35. ZELEFSKY MJ: *Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327-33.
36. HO AY: *Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. Int J radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):16-22.
37. MACHTENS S: *Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-BT) in the treatment of patients with prostate cancer. World J Urol* 2006;24(3): 289-95.
38. POTTERS L: *Is pelvis radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy?. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:300 (abstract 2146).
39. LEE LN, STOCK RG, STONE NN et al: *Role of hormonal therapy in the management of intermediate to high risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. Int J radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2): 444-52.
40. ZEBENTOUT O, APARDIAN R, BEAULIEU L et al: *Clinical Outcome of intermediate risk prostate cancer treated with iodine 125 monotherapy: The Hotel-Dieu of Québec experience. Cancer Radiotherapie* 2010;14(3):183-188.
41. TAIRA AV, MERRICK G, GALBREATH RW et al: *Natural history of clinically staged low and intermediate risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. Int J radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):349-354.
42. MORRIS WJ, KEYES M, PALMA D et al: *Population-based study of biochemical and survival outcomes after permanent I125 brachytherapy for low and intermediate risk prostate cancer. Urology* 2009;73(4):860-865.
43. MUNRO NP, ALQAISSIEH B, BOWNES P et al: *Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. Radiotherapy Oncol* 2010;96(1):34-37.
44. ZELEFSKY MJ: *Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental IMRT. Brachytherapy* 2008;7(1):1-6.
45. GONDI V, DEUTSCH I, MANSUKHANI M et al: *Intermediate risk localized prostate cancer in the PSA era: radiotherapeutic alternatives. Urology* 2007;69(3):541-6.
46. DA SILVA CA: *Localized prostate cancer with intermediate or high risk features treated with combined external beam radiotherapy and iodine-125 seed brachytherapy. Brachytherapy* 2010;9(4):307-312).

47. PIETERS BR: *Treatment results of pdr brachytherapy combined with external beam radiotherapy in 106 patients with intermediate to high risk prostate cancer. Int J radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1037-1042).
48. DATTOLI M, WALLNER K, TRUE L et al: *Long term outcomes after treatment with brachytherapy and supplemental conformal radiation for prostate cancer patients having intermediate and high risk features. Cancer* 2007;110(3):551-555.
49. PRADA PJ, DE LA RUA A, ROMO I et al: *HIGH DOSE BRACHYTHERAPY IN PATIENTS UIT intermediate or high risk prostate cancer: technical description and preliminary experience. Clin transl oncology* 2005;7(9):389-397.
50. KUPELIAN PA: *Radical porstatectomy external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72Gy, permanent seed implantation or combined seed/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer., Int J radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1):25-33.
51. KHAKSAR SJ: *Interstitial low dose rate brachytherapy for prostate cancer. A focus on intermediate and high risk disease. Clin Oncol* 2006; 18(7):513-518.
52. WALLNER K: *20 Gy veruss 44Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multicenter trial. Radiother Oncol* 2005;75(3):307-10.
53. HOSKIN PJ: *High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomized phase III trial. Radiother Oncol* 2007;84829:114-20.
54. NICHOL AM, WARDE P, BRISTOW RG: *Optimal treatment of intermediate risk prostate carcinoma with radiotherapy: clinical and traslational issues. Cancer* 2005;104(5):891-905.
55. KATTAN MW: *Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence alter permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. Urology* 2001;58:393-9.
56. ZELEFSKY MJ: *Pretreatment nomogram predicting ten-year biochemical outcome of 3D conformal radiotherapy and IMRT for prostate cáncer. Urology* 2007;70:283-7.
57. QUANN P, JARRAD DF, HUANG W: *Current prostate biopsy protocols cannot reliably identify patients for local therapy: correlations of low risk prostate cancer on biopsy with radical prsotatectomy findings. Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(49:401-407.
58. SOORIAKUMARAN P: *Gleason scoring varies among pathologists and this affects clinical risk in patients with prostate cancer. Clin Oncol* 2005; 17(8):655-658.
59. PELZER AE, COLLESELLI D, BEKTIC J et al: *Pathological features of Gleason store 6 prostate cancer in low and intermediate range of PSA level: Is there a difference? BJU Int* 2008;101(7): 822-825.
60. SINGH A, ZELEFSKY MJ, RABEN A et al: *Combined 3D conformal radiotherapy and trasnperinela Pd-103 permanent implantation for patients with intermediate and unfavourable risk prostate cancer. Int J Cancer* 2000;90(5):275-280.
61. RITIER MA, GILCHRIST KW, VOYTOVICH M et al: *The role of p53 in radiation therapy outcomes for favourable to intermediate risk prostate cancer. Int J radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):574-580.
62. TORRES ROCA JF: *Treatment of intermediate risk prostate cancer with brachytherapy without supplemental pelvis radiotherapy: A review of the H. Lee*

- Moffitt cancer center experience. Urol Oncol: Seminars and Original Invest.* 2006; 24(5):384-390.
63. BEARD C: *Perineural invasion associated with increased cancer-specific mortality after external beam radiation therapy for men with low and intermediate risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):403-407.
 64. FRANK SJ: *Interstitial implant alone or in combination with external beam radiation therapy for intermediate risk prostate cancer: A survey of practice patterns in the United States. Brachytherapy* 2007; 6(1):2-8.
 65. BOLLA M, De REIJKE TM, VAN TIENHOVEN G et al: *EORTC radiation Oncology Group and Genito-urinary tract cancer group. Duration of androgen supresión in the treatment of prostate cancer. N Eng J Med* 2009; 360(24). 2516-27.
 66. YANG FE: *The potencial for normal tissue dose reduction with neoadjuvant hormonal therapy in conformal treatment planning for stage C prostate cancer. Int J radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1009-17.
 67. JANI AB: *Impact of hormonal therapy when combined with external beam radiotherapy for early-stage intemediate or high risk prostate cancer. Am J Clin Oncol* 2003;26(4):382-385.
 68. CUPPONE F, BRIA E, GIANNARELLI D et al: *Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. BMC Cancer* 2010;10:675.
 69. KRAUSS D, KESTIN L, YE H et al: *Lack of Benefit for the addition of androgen deprivation yherapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate and high risk prsotate cancer. Int I Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
 70. NGUYEN PL, CHEN MH, BEARD CJ et al: *Radiation with or without 6 months of andorgen supresión therapy in intermediate and high risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1046-52.
 71. CROOK L, LUDGATE C, MALONE S et al: *Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8-mnth of neoajuvant androgen deprivation therapy before convencional dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol phys* 2009;73(2): 327-33.
 72. MIKI K, KIBA T, SASAKI H et al: *Transperineal prostate brachytherapy, using I-125 seed with or without adjuvant androgen deprivation, in patients with intermediate risk prsotate cancer: study protocol for a Phase III, multicenter, randomized, controlled trial. BMB Cancer* 2010;10:572.
 73. ASH D; AL-QAISIEEH B, BOTTOMLEY D et al: *The impact of hormone therapy on post-implant dosimetry and outcome following I-125 implant monotherapy for localized prostate cancer. Radiother Oncol* 2005;75:303.
 74. LEE LN, STOCK RG, STONE NN: *Role of hormonal therapy in the management of intermediate to high risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. Int J radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2): 444-52.
 75. DOSORETZ AM; CHEN MH, SALENIUS SA et al: *Mortality in men with localized prostate cancer treated with brachytherapy with or without neoajuvant hormonal therapy. Cancer* 2010;116(4).837-42.
 76. MERRICK GS, BUTLER WM, GALBREATH RW et al: *Does hormonal manipulation in conjunction with permanent interstitial brachytherapy, with or without supplemental external beam irradiation, improve the biochemical*

- outcome for men with intermediate or high risk prostate cancer. *BJU Int* 2003;91(1):23-29.
77. VARGAS C: High dose radiation employing external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy with and without neoadjuvant androgen deprivation for prostate cancer patients with intermediate and high risk features. *Prostate cancer and prostate diseases* 2006; 9(3):245-253.
 78. STOCK RG; YAMALACHI S, HALL SJ: Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation
 79. MARTINEZ A; GALALAE R, GONZALEZ J et al: No apparent Benefit a 5 years from a course of neoadjuvant/concurrent androgen deprivation for patients with prostate cancer treated with high total irradiation dose. *J Urol* 2003;170:2296.
 80. DUCHESNE GM: Identification of intermediate risk prostate cancer patients treated with radical radiotherapy suitable for neoadjuvant hormonal studies *Rad and Oncol* 1996, 38(1):7-12.
 81. LEE I; SANDLER H: Hormonal therapy and radiotherapy for intermediate risk prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(1):7-14.
 82. PINKAWA M; PIROTH MD; ASADPOUR B et al: Neoadjuvant hormonal therapy and external beam radiotherapy versus team radiotherapy alone for prostate cancer: A quality of life analysis. *Strahlenther Onkol* 2009;185(2):101-8.
 83. DAL PRA A, CURY FL, SOUHAMI L: Combining radiation therapy and androgen deprivation for localized prostate cancer: A critical review. *Curr Oncol* 2010;17(5):28-38.
 84. ROCCO B, JERECZEK-FOSSA BA, MATEI D et al: Intraoperative radiotherapy during radical prostatectomy for intermediate-risk to locally advanced prostate cancer: treatment technique and evaluation of perioperative and functional outcomes vs standard prostatectomy, in a matched-pair analysis. *BJU Int* 2009;104(11):1624-1630.
 85. MARCHIORO G: prospective trial with radical prostatectomy and intraoperative radiation therapy for clinical locally advanced prostate cancer: clinical aspects and results after 5 years experience. *Eur Urol Suppl* 2010;183(4):260.
 86. MALUTA S, DALLÓGLIO S, NADALINI L : Treatment for intermediate and high risk prostate cancer: controversial issues and the role of hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2010;26(8):765-774.
 87. CALLEA A, PICCINNI R, ZIZZI V et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) in prostate cancer: A single experience in patients with. Low, intermediate and high risk of progression. *Arch Ital Urol Androl* 2010;82(4): 253-355.
 88. WARMUTH M, JOHANSSON T, MAD P: Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;58:803-815.
 89. SHELLY M, KILT TJ, COLES B et al: Cryotherapy for localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005010.
 90. KO YH, KANG SH, PARK YJ et al: The biochemical efficacy of primary cryoablation combined with prolonged total androgen suppression compared with radiotherapy on high risk prostate cancer: A 3 year pilot study. *Asian J Androl* 2010;12(6):827-834.

91. KATES MR: *Pathologic stage at prostatectomy over time: Has there been a trend toward intervention for localized disease in the robotic era?. Eur Urol Suppl 2011;10(2):156.*
92. BRIGANTI A: *Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. BJU Int 2006;98(4):788-93.*
93. WEINGARTNER K: *Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. J Urol 1996; 156(6):1969-71.*
94. MATTEI A: *The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol 2008; 53(1):118-125.*
95. EDEN CG, ARORA A, ROUSE P et al: *Extended vs Standard pelvic lymphadenectomy during laparoscopic radical prostatectomy for intermediate and high risk prostate cancer. BJU Int 2010; 106(4):537-542.*
96. OSMONOV DK: *Localization of lymph node metastases and relation of the number of removed LN to the number of LN metastases in patients who underwent extended pelvic lymph node dissection in high and intermediate risk groups of prostate cancer. Eur Urol Suppl 2011;10(2):186.*
97. DUNDEE PE: *Extended versus Standard pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. Eur Urol Suppl 2011;10(2):185.*
98. SCHIAVINA R: *The extent of pelvic lymph node dissection correlates with biochemical recurrence rate in patients with intermediate and high risk prostate cancer. Eur Urol Suppl 2011;10(2):185.*
99. BRIGANTI A: *More extensive pelvic lymph node dissection is associated with reduced risk of cancer progression in node negative organ-confined prostate cancer patients. Eur Urol Suppl 2011; 10(2):187.*
100. YEE DS, NARULA N, AMIN MB et al: *Robot-assisted radical prostatectomy: Current evaluation of surgical margins in clinically low-intermediate- and high-risk prostate cancer. J Endourol. 2009;23(9):1461-1465.*
101. VAN POPPEL H. *Neoadjuvant hormonal therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. Eur Urol 2001; 39(1):10-4.*
102. LABRIE F. *Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luteal phase progesterone: The first controlled and randomized trial. Clin Invest Med. 1993; 16:499-509.*
103. AUS G. *Effects of three months neoadjuvant hormonal treatment with analogue (triptoreline) prior to radical retropubic prostatectomy on prostate specific antigen and tumor volume in prostate cancer. Eur Urol 1994;26:22-8.*
104. GRAVINA GL: *Surgical and biologic outcomes after neoadjuvant bicalutamide treatment in prostate cancer. Urology 2007; 70:728-733.*
105. SCHULMAN CC: *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;38:706-13.*
106. SOLOWAY MS. *Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2(T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. J Urol 1995;154:424-8.*

107. AUS G. *Three-month reoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial.* *BJU Int* 2002; 90:561-6.
108. KLOTZ LH. *Long-term follow-up of a randomized trial of 0 versus 3 months neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy.* *J Urol* 2003; 170:791-4.
109. TUNN UW. *Neo-adjuvant hormonal therapy of prostate cancer.* *Urol Res* 1997;25:57-62.
110. SCOLIERI MJ. *Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated?* *J Urol* 2000; 164(5):1465-72.
111. DEBRUYNE FM. *Neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: the European experience.* *Moll Urol* 2004(3)251-6.
112. GAO X. *Neoadjuvant hormonal deprivation for patients undergoing radical prostatectomy.* *Asian Journal of Andrology* 2009; 11(1):127-30.
113. YEE DS. *Long-term follow up of 3-months neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy in a randomized trial.* *BJU Int* 2010;105(2):185-90.
114. SONPAVDE G. *Neoadjuvant therapy followed by prostatectomy for clinically localized prostate cancer.* *Cancer* 2007; 110(2):2628-39.
115. McLEOD DG. *Bicalutamide 150 mg plus Standard care vs Standard care alone for early prostate cancer.* *BJU Int* 2006; 96(2):247-254.
116. GLEAVE ME *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.
117. MEYER F. *Duration of neoadjuvant androgen deprivation therapy before radical prostatectomy and disease-free survival in men with prostate cancer.* *Urology* 2001; 58:71-7.
118. KUMAR S. *Neo-adjuvant and adjuvant hormonal therapy for localized and locally advanced prostate cancer.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006019.
119. SHELLEY MD. *A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormonal therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma.* *Cancer Treat Rev* 2009; 35(1):9-17.
120. ABRAHAMSSON PA. *Risks and benefits of hormonal manipulation as monotherapy or adjuvant treatment in localised prostate cancer.* *Eur urol* 2005; 48:900-5.
121. SONPAVDE G. *Neoadjuvant therapy preceding prostatectomy for prostate cancer: rationale and current trials.* *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10(3): 439-50.
122. POUND C. *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy.* *JAMA* 1999;281:1591-7.
123. CATTON C. *Post-operative radiotherapy following radical prostatectomy.* *EAU Update series* 3 2005; 107-116.
124. BOLLA M. *Post-operative radiotherapy after radical prostatectomy improves progression free survival in pT3No prostate cancer (EORTC22911).* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1 suppl.)abstract 93.
125. CORN B. *Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation ? A secondary analysis of RTOG 85-31.* *Radiation Therapy Oncology Group Urol* 1999; 54:495-502.

126. KATZ M: Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:483-9).
127. KING CR: Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:341-7.
128. EULAU SM: Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:735-40.
129. KLOTZ L: Hormonal therapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 15;88: 3009-14.
130. NEULANDER EZ: Radical prostatectomy and postoperative radiation in patients with adenocarcinoma of prostate of intermediate and high risk for recurrence. *J Ark Med Soc.*2005; 101(9):276-280).
131. MITRA A; KHOO V: Adjuvant therapy after radical prostatectomy: clinical considerations. *Surg Oncol* 2009;18;247-254.
132. MESSING EM: Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7:472-9.
133. PARKER C, CLARKE N, LOGUE J et al: RADICALS (Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery). *Clin Oncol (R Coll radiol)* 2007;19:167-71.
134. GALVAO DA : Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(1):44-7.
135. TSAI HK: Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality, *J Natl Cancer Inst* 2007 99; 1516-24.
136. GALLINA A: Adjuvant radiotherapy reduces the rate of urinary continence recovery after radical prostatectomy in intermediate and high risk prostate cancer patients. *Eur Urol Suppl* 20110;10(2):216-217.
137. Guidelines for the management of clinically localized prostate cancer. AUA 2007. Update. <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care-clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf>.
138. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology: Prostate cancer. V2.2007 En: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf.