



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**SOBREVIDA DE CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE
AVANZADO EN LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA: CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)

PRESENTA

DR. LUIS ABRAHAM ZÚÑIGA VÁZQUEZ

ASESOR DE TESIS

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX., 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Hospital Juárez
de México**

**SOBREVIDA DE CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO EN LA UNIDAD
DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. HJM0373/17-R**

**DR. JAIME MELLADO ABREGO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE UNIDAD DE POSGRADO
HOSPITAL JAUREZ DE MEXICO**



**Hospital Juárez
de México**

**DR. LUIS ABRAHAM ZÚÑIGA VÁZQUEZ
SUSTENTANTE**

**DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURAN
ASESOR DE TESIS**



**Hospital Juárez
de México**

**DR. ABOHARP HASSAN ZIAD
CO-ASESOR DE TESIS**

**DRA. REBECA GIL GARCÍA
ADSCRITO SERVICIO DE RADIO-ONCOLOGIA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**



**Hospital Juárez
de México**

DR. ARMANDO RAMÍREZ RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA



Agradecimientos

A Dios todo poderoso.

Por sus bendiciones e iluminar mi camino, darme la inteligencia y brindarme la fuerza necesaria, para poder lograr uno de mis grandes propósitos en mi vida profesional.

A mis padres

Gabriela Vázquez González y Luis Abraham Zúñiga Orozco gracias por ese apoyo incondicional, por estar ahí para animarme y escucharme cuando más lo necesitaba, son un ejemplo de vida a seguir.

A mi prometida.

Adriana Plascencia Pantoja gracias por escucharme cada día, darme consuelo y darle un porque a mi vida, sobre todo gracias por entender las largas jornadas. La vida nos unió nuevamente, el camino no será sencillo; a tu lado luchare siempre y para que juntos alcancemos el éxito en esta nueva etapa. Es un privilegio amarte.



Hospital Juárez
de México



INDICE:

PORTADA	1
HOJA DE ACEPTACIÓN	2
INTRODUCCIÓN	9
ANTECEDENTES	9
MARCO TEÓRICO	11
JUSTIFICACIÓN	29
OBJETIVOS	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	44



Introducción

El cáncer de próstata es el cáncer más común no cutáneo en los estados unidos, el cual se estima en uno en 6 blancos y uno de cada 5 afroamericanos serán diagnosticados con cáncer de próstata, y el riesgo incrementa con la edad.

La sociedad americana de cáncer estima que en 2018 serán diagnosticados 161,360 nuevos casos. 1,2

La mediana de edad en el momento del diagnóstico del carcinoma de próstata es de 66 años. 2

Los hombres hispanos y afroamericanos se presentan con enfermedad avanzada en mayor número respecto a los blancos 1,2

La tasa de supervivencia relativa a 5 años para los hombres con diagnóstico de enfermedad local o regional fue de 100 % en los Estados Unidos de 2001 a 2007; la tasa de supervivencia para la enfermedad a distancia fue de 28,7 %; se observó una tasa de supervivencia de 99 % para todos los estadios combinados.3

El tema de los exámenes de detección del cáncer de próstata es objeto de polémica. En los Estados Unidos, la mayoría de los cánceres de próstata se diagnostican como resultado de exámenes de detección, ya sea con una prueba del PSA en la sangre o, con menos frecuencia, con un examen digital del recto. Los ensayos aleatorizados produjeron resultados contradictorios.4,5 En las revisiones sistemáticas de la bibliografía y los metaanálisis no se notificaron pruebas claras de que los exámenes de detección del cáncer de próstata disminuyen el riesgo de muerte por cáncer de próstata o que sus beneficios superen los perjuicios.6,7



Características patológicas

Más de 95 % de los cánceres de próstata primarios son adenocarcinomas. Los adenocarcinomas de próstata son, con frecuencia, multifocales y heterogéneos en sus modelos de diferenciación. 8

Aproximadamente el 4% de los cáncer de próstata presentan morfología de células transicionales, que se derivan de tejido urotelial, de la uretra prostática, muy pocos casos presentan una morfología neuroendocrino.

Los carcinomas de células escamosas son menores al 1% de todos los carcinomas prostáticos, en la mayoría delos casos, los carcinomas con diferenciación escamosa se presentan en pacientes con tratamiento hormonal o radiación.

De los casos de cáncer de próstata,70% se origina en la zona periférica, 15-20% de la zona central y 10 a 15% de la zona transicional. 8,9

Etiología.

Las variaciones marcadas a nivel mundial sugieren el involucro genético, además los estudios de migración sugieren el papel del medio ambiente. Entre los siguientes factores se encuentra:

Genético

Estudios de diferente población han identificado variantes en el cromosoma 8q24, que está asociado al incremento del riesgo de cáncer de próstata. 10

Alteraciones en genes en los cromosomas 1, 17, X, se identificaron en pacientes con historia familiar de cáncer de próstata, elHPC1(hereditary prostate cáncer 1) y el gene PCAP(presdisposing for cáncer of theprostate) se localizan en el cromosoma 1. Estudios sugieren que la predisposición familiar es responsable del5-10% de los casos, hombres con una historia familiar de cáncer de próstata tienen un riego de presentar cáncer de



6 a 7 años antes. 10 Mutaciones germinales en los genes HOXB13 al ser genes de transcripción se encontró asociación en el desarrollo del cáncer de próstata. 11

Dieta.

Se encuentra un riesgo relativo de 2.1 en presenta cáncer de próstata en la población con obesidad y la ingesta alta de grasas. 1

Los factores hormonales aún no se encuentran ampliamente demostrados, sin embargo, se encontraron asociaciones en los niveles de testosterona, dihidrotestosterona, prolactina, hormona Folículo estimulante. Incrementan el riesgo de presentar la enfermedad de manera moderada. 12

Fisiopatología.

El grado histológico de los adenocarcinomas de próstata habitualmente se notifica de acuerdo con una de las variaciones del sistema de clasificación de Gleason, que proporciona un complemento útil, aunque impreciso, a la estadificación del tumor para establecer un pronóstico. 13 El puntaje de Gleason se calcula según los grados histológicos dominantes: desde el grado 1 (bien diferenciado) hasta el grado 5 (muy pobremente diferenciado). El puntaje clásico se deriva de la suma de los dos grados de patrones más prevalentes y da como resultado un puntaje que oscila entre 2 y 10. Debido a que hay algunas pruebas de que el componente menos diferenciado de la muestra puede proporcionar información pronóstica independiente, el puntaje se presenta a menudo por sus componentes separados (por ejemplo, puntaje de Gleason $3 + 4 = 7$; o $4 + 3 = 7$).14



Factores pronósticos

Los factores pronósticos como indicadores en la supervivencia de los pacientes de cáncer de próstata se relacionan con factores como los siguientes: 13

Grado de Gleason, volumen tumoral, invasión capsular márgenes quirúrgicos en el momento de la prostatectomía. 15

Extensión del tumor

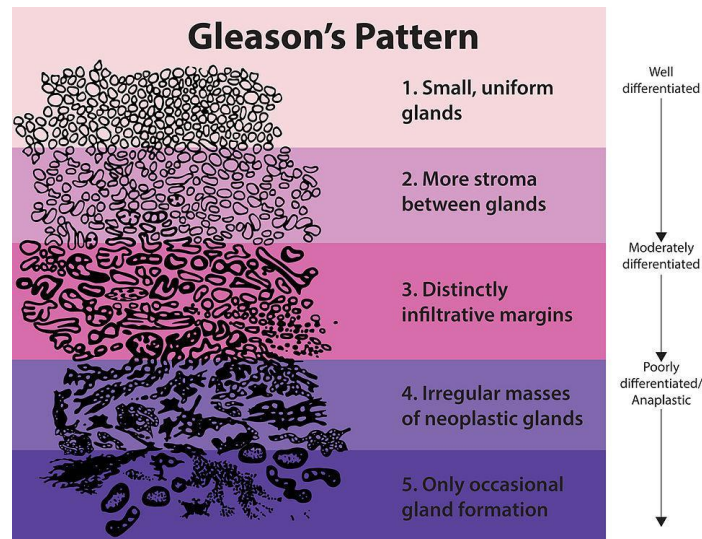
Cuando el cáncer se limita a la glándula prostática, el pronóstico a largo plazo es excelente. Los pacientes de cáncer localmente avanzado por lo habitual no se pueden curar, pero a pesar de esto, la tasa de supervivencia a 5 años es mayor a 70%. Si el cáncer de próstata diseminación al no tener una terapia curativa la supervivencia es del 25% a 5 años. 15

Grado histológico del tumor

Es más probable que los tumores pobremente diferenciados se hayan metastatizado antes del diagnóstico y se relacionen con un diagnóstico. El método que se utiliza con más frecuencia para notificar la diferenciación tumoral es el puntaje de Gleason, determina el pronóstico del cáncer de próstata y va en relación de grado 1 tejido más semejante a epitelio normal, grado 5 donde presenta mayor indiferenciación sin tejido a semejante al glandular. La escala está basada en los dos tipos histológicos más frecuentes en la biopsia ya que este factor considera la heterogeneidad de la muestra. 14,15



Figura 1. Escala de Gleason.



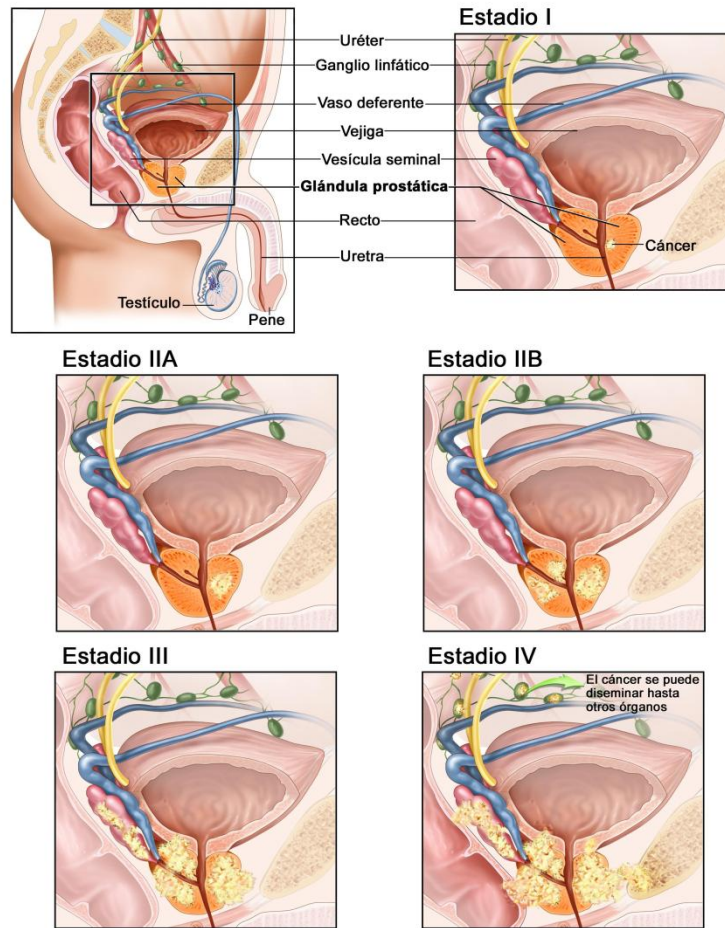
Sistemas de estadificación

Tradicionalmente, se han usado dos sistemas para la estadificación del cáncer de próstata. En 1975, se describió el sistema Jewett (estadio A a estadio D), que después se modificó. 16

En 1997, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer adoptaron un sistema revisado de tumor, ganglios y metástasis (TNM) que emplea las mismas categorías amplias de estadificación T que el sistema Jewett, pero incluyeron subcategorías en el estadio T, entre las que figura un estadio para describir a pacientes en quienes se realizó el diagnóstico gracias a la prueba de detección del PSA. Este sistema TNM revisado estratifica de manera más precisa a los pacientes con diagnóstico reciente. En 2017, el AJCC actualizó la clasificación TNM para el cáncer de próstata.17



Figura 2. TNM Prostata



© 2010 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights



Actualmente las guías internacionales recomiendan la valoración inicial y tratamiento en base a dos factores: 18

- La expectativa de vida y estado funcional
- Las características biológicas del tumor, los cuales predicen la agresividad.

Los estándares de tratamiento para el cáncer de próstata clínicamente localizado son los siguientes: 18

- Vigilancia activa
- Observación
- Prostatectomía radical
- Radioterapia
- Hormonoterapia

Para los casos de enfermedad localmente avanzada, radioterapia más hormonoterapia deprivación androgénica es generalmente recomendada, en algunos casos seleccionados se puede indicar manejo con prostatectomía radical más radioterapia, la combinación de radiación externa, braquiterapia, hormonal generalmente son indicadas como terapia estándar. 18

Tratamiento quirúrgico actualmente incluye cirugía preservadora de nervios, procedimientos laparoscópicos, robot asistido, prostatectomía radical retropúbica. 18

- Múltiples alternativas de radioterapia existen actualmente como:
- Radioterapia convencional
- Radioterapia conformacional tridimensional
- Radioterapia de intensidad modulada



- Braquiterapia
- Radioterapia por emisión de protones
- Radiación esterotáctica.

Radioterapia de haz externo

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

La radioterapia puede ser una buena opción para los pacientes que se consideran médicamente inadecuados para una prostatectomía radical. Es posible tratar a estos pacientes con una tasa baja aceptable de complicaciones si se presta atención cuidadosa a la técnica de administración. 19

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

En una revisión retrospectiva de 999 pacientes tratados con radioterapia, se observó que las tasas de supervivencia por causa específica a los 10 años variaron considerablemente según el estadio T: T1 (79 %), T2 (66 %), T3 (55 %) y T4 (22 %). Una concentración sérica inicial del PSA mayor de 15 ng/ml predice un fracaso probable de la radioterapia convencional. 20

En varios estudios aleatorizados se observó una mejora en la ausencia de recidiva bioquímica (según el PSA) con dosis más altas de radioterapia (74–79 Gy) en comparación con dosis más bajas (64–70 Gy). 21, 22



En ninguno de los estudios se demostró un beneficio de las dosis mayores para la supervivencia por causa específica. En el estudio MRC-RT01 [NCT00003290], diseñado para detectar diferencias tanto en las características bioquímicas de la supervivencia sin progresión (SSP) como una diferencia de 15 % en la supervivencia general (SG), se asignó al azar a 843 hombres con cáncer de próstata en estadios T1b a T3a, N0, M0 a recibir 64 Gy en 32 fracciones vs. 74 Gy en 37 fracciones mediante administración conformada.[65] Los hombres en ambos grupos del estudio recibieron inyecciones neoadyuvantes de un agonista de la LH-LH cada 4 semanas durante 3 a 6 meses antes de recibir radioterapia y durante el ciclo de radiación.

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

Radioterapia de haz externo hipofraccionada versus radioterapia convencional

Los regímenes de administración más adecuados de la radioterapia hipofraccionada parecen lograr resultados similares a los regímenes de radiación convencional, por lo menos en cuanto a los resultados intermedios de SSE y supervivencia sin fracaso. Sin embargo, es posible que la radiación hipofraccionada ocasione mayor toxicidad que las dosis estándar según el tipo de régimen de administración que se utilice.

En un ensayo multicéntrico, Conventional or Hypofractionated High-Dose Intensity Modulated Radiotherapy in Prostate Cancer (CHHiP) [NCT00392535], 3216 hombres con cáncer en estadios T1b–T3a, N0, M0 y



cálculo de riesgo de compromiso de vesícula seminal de menos de 30 % fueron asignados al azar para recibir 74 Gy en 37 fracciones (grupo de fracción convencional), 60 Gy en 20 fracciones o 57 Gy en 19 fracciones (proporción 1:1:1).[68,69] El ensayo se diseñó como un estudio de ausencia de inferioridad.

Se notificó un criterio primario de valoración de fracaso del tratamiento bioquímico o clínico después de una mediana de seguimiento de 62,4 meses. Las tasas de supervivencia sin fracaso a 5 años fueron de 88,3 % (convencional, grupo de 74 Gy), 90,6 % (grupo de 60 Gy) y 85,9 % (grupo de 57 Gy). El grupo de 60 Gy hipofraccionados cumplió con los criterios de ausencia de inferioridad en comparación con el grupo de 74 Gy fraccionados, pero no así el grupo de 57 Gy.²³

Las tasas de mortalidad general fueron similares en los tres grupos: 9, 7 y 8 %.²³

En esta misma población se realizó un subestudio de calidad de vida (CV) de 2100 participantes; 2 años después de la participación en el estudio (mediana de seguimiento = 50 meses), se observaron desenlaces clínicos casi idénticos notificados por los pacientes de los 3 grupos.²⁴

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

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



En otro ensayo aleatorizado multicéntrico de Hypofractionated versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Prostate Cancer (estudio HYPRO [ISRCTN85138529]), se compararon dosis de radioterapia convencional (78 Gy en 39 fracciones en el transcurso de 8 semanas) con dosis de radiación hipofraccionada (64,6 Gy en 19 fracciones en el transcurso de 6,5 semanas) en un diseño de ausencia de inferioridad para el hipofraccionamiento en 820 hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto (estadios T1b–T4, NX–0, MX–0).[70,71] La mediana de seguimiento fue de 60 meses.

El criterio primario de valoración, supervivencia sin recaída a 5 años, fue similar en los dos grupos del estudio: 80,5 % (IC 95 %, 75,7–84,4) con hipofraccionamiento vs. 77,1% (IC 95 %, 71,9–81,5) con fraccionamiento convencional (CRI, 0,86; IC 95 %, 0,63–1,16; P = 0,36).[71] También fue similar la supervivencia general a 5 años en los dos grupos: 86,2 % (IC 95 %, 82,3–89,4) con hipofraccionamiento vs. 85,9 % (IC 95 %, 81,8–89,2) con fraccionamiento convencional (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,71–1.46; P = 0,92). 25

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

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

En un ensayo multicéntrico (NCT00304759), 1206 hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio (puntaje de Gleason T1–2a ≤ 6 , PSA 10,1–20 ng/ml; puntaje de Gleason T2b–2c ≤ 6 , PSA ≤ 20 ng/ml; o puntaje de Gleason T1–2 = 7, PSA ≤ 20 ng/ml) se asignaron de forma aleatoria en un ensayo con diseño de ausencia de inferioridad para que recibieran radioterapia convencional (78 Gy en 39 fracciones) en comparación con radioterapia hipofraccionada (60 Gy en 20 fracciones).26



Tras una mediana de seguimiento de 6 años (máximo de 10 años), el criterio de valoración primario de fracaso bioquímico-clínico (87 %, fracaso según la concentración del PSA) fue casi idéntico para cada plan de radioterapia (85 % en ambos grupos; [SSE, IC 95 %, 82 a 88 %]; CRI, 0,96; IC 90 %, 0,77–1,20).²⁶

En general, la prostatectomía radical se relaciona con una tasa más alta de incontinencia urinaria e impotencia sexual prematura, pero con una tasa más baja de incontinencia fecal y lesión rectal. Sin embargo, con el tiempo, las diferencias en impotencia sexual disminuyen debido a que el riesgo aumenta con el tiempo transcurrido desde la radiación.

En un estudio prospectivo de una cohorte comunitaria de hombres de 55 a 74 años tratados con prostatectomía radical (n = 1156) o RHE (n = 435), se intentó comparar las complicaciones agudas y crónicas de las dos estrategias de tratamiento después de ajustar por las diferencias iniciales en las características de los pacientes y su estado de salud.²⁷

En cuanto a la morbilidad aguda vinculada con el tratamiento, la prostatectomía radical se relacionó con tasas más altas de complicaciones cardiopulmonares (5,5 vs. 1,9 %) y la necesidad de tratamiento por estenosis urinarias (17,4 vs. 7,2 %). La radioterapia se relacionó con proctitis rectal más aguda (18,7 vs. 1,6 %).

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



Tratamiento del cáncer de próstata en estadio clínico III

El sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer define el cáncer de próstata en estadio III como sigue: 17

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

La diseminación extraprostática con invasión microscópica del cuello de la vejiga (T4) se incluye en T3a. La radioterapia de haz externo (RHE), el implante intersticial de radioisótopos y la prostatectomía radical se usan para tratar el cáncer de próstata en estadio III. El pronóstico se ve enormemente afectado si se evalúan los ganglios linfáticos regionales y se comprueba que no están comprometidos. 18

La RHE con acelerador lineal es el tratamiento más común para los pacientes con cáncer de próstata en estadio III y hay series grandes que respaldan su eficacia para lograr el control local de la enfermedad y la supervivencia sin enfermedad (SSE).^{28,29} Los resultados de la prostatectomía radical en pacientes en estadio III son muy inferiores a los resultados en pacientes de cáncer en estadio II.

Se deben tener en cuenta los síntomas del paciente relacionados con el cáncer, la edad y las enfermedades coexistentes antes de decidir sobre un plan de tratamiento. En una serie de 372 pacientes tratados con radioterapia a quienes se les dio seguimiento durante 20 años, 47 % a la larga murieron por cáncer de próstata, pero 44 % murieron de enfermedades intercurrentes sin constancia de cáncer de próstata. 29

A continuación, se analizan las opciones de tratamiento estándar para el cáncer de próstata en estadio III:



Radioterapia de haz externo con terapia hormonal o sin esta.

Manipulaciones hormonales (orquiectomía o un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante).

Prostatectomía radical con radioterapia de haz externo o sin esta.

Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo.

Radioterapia de haz externo con terapia hormonal o sin esta

Se debe considerar la radioterapia de haz externo (RHE) sola 28, 30 o la terapia hormonal con LH-LH u orquiectomía, además de la RHE. 31, 32 La radioterapia definitiva se debe postergar hasta 4 a 6 semanas después de la resección transuretral para reducir la incidencia de estenosis.³³

La terapia hormonal se debe considerar junto con la radioterapia, en especial para los hombres que no tienen comorbilidades subyacentes moderadas o graves. 34 En varios estudios se investigó su utilidad para pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Radioterapia de haz externo con o sin tratamiento hormonal

En el ensayo RTOG-9413 (NCT00769548) se observó que los pacientes tenían un riesgo calculado de 15 % de compromiso de los ganglios linfáticos y recibieron radioterapia total dirigida a la pelvis en comparación con radioterapia dirigida a la próstata sola, la supervivencia general (SG) y las tasas de fracaso según la concentración del PSA no fueron significativamente diferentes.^{35,36}

En un ensayo aleatorizado se asignó al azar a 875 hombres con cáncer de próstata no metastásico localmente avanzado (tumores T1b–T2 moderada o pobremente diferenciados, y tumores T3 de cualquier grado) para recibir un agonista de la HL-HL por 3 meses y flutamida por tiempo prolongado (250



mg VO, 3 veces por día), con RHE o sin esta. Diecinueve por ciento de los hombres tenían un tumor en estadio T2 y 78 %, en estadio T3.37

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

En el siguiente ensayo, NCIC CTG PR.3/MRC UKPRO7 (NCT00002633), del National Cancer Institute of Canada, se asignó al azar a 1205 pacientes de riesgo alto (PSA >40 ng/ml o PSA >20 ng/ml y puntaje de Gleason ≥ 8), T2 (12–13 % de los pacientes), T3 (83 % de los pacientes) y T4 (4–5 % de los pacientes) con enfermedad en estadio clínico o patológico N0, M0. 38,39

En una media de seguimiento de 8 años (máximo = 13 años), la SG fue superior en el grupo de TPA más radioterapia (cociente de riesgos instantáneos [CRI] de muerte de 0,77; IC 95 %, 0,57–0,85; P = 0,001). La SG a los 10 años fue de 55 % para el grupo de TPA más radioterapia vs. 49 % para el grupo de TPA sola. 40

Aunque la radioterapia tuvo los efectos secundarios intestinales y urinarios previstos, la calidad de vida (CV) fue la misma en cada grupo de estudio a los 24 meses y en adelante. 40

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



radioterapia y se continuó indefinidamente o hasta que aparecieron signos de progresión. 41

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

En un ensayo aleatorizado (TROG 96.01 [ACTRN12607000237482]), se probó la duración de la terapia hormonal neoadyuvante en 818 hombres con cáncer no metastásico localmente avanzado (T2b, T2c, T3 y T4) tratados con radioterapia (es decir, 66 Gy en fracciones de 2 Gy diarios dirigidos a la próstata y las vesículas seminales, pero sin incluir los ganglios linfáticos regionales). Los pacientes se asignaron al azar a recibir radioterapia sola, privación androgénica neoadyuvante (TPAN) durante 3 meses (3,6 mg de goserelina subcutánea cada mes y 250 mg de flutamida VO, 3 veces por día) durante los 2 meses anteriores a la radiación y durante esta, o 6 meses de TPAN durante los 5 meses anteriores a la radiación y durante esta.42

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

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

Las manipulaciones hormonales (orquiectomía o agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante [HL-HL]) se pueden usar para el tratamiento del cáncer de próstata en estadio III. 43



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

Monoterapia anti androgénica sin esteroides vs. castración quirúrgica o clínica:

En una revisión sistemática, se comparó información sobre la monoterapia antiandrogénica sin esteroides con la castración quirúrgica o clínica obtenida de 11 ensayos aleatorizados con 3060 hombres con enfermedad localmente avanzada, metastásica o recidivante después de que se administrara terapia local. [33] El uso de antiandrógenos no esteroideos como monoterapia disminuyó la SG y aumentó la tasa de progresión clínica y fracaso del tratamiento.⁴⁴

En un estudio aleatorizado de equivalencia de 480 hombres con enfermedad localmente avanzada (T3 y T4), aquellos tratados con castración tuvieron una mediana de SG de 70 meses, mientras que los tratados con bicalutamida (150 mg/día) tuvieron una mediana de SG de 63,5 meses (CRI, 1,05; IC 95 %, 0,81–1,36); estos resultados no cumplieron con los criterios predefinidos de equivalencia. ⁴⁵

Terapia hormonal inmediata versus diferida

Para los pacientes que no son aptos para someterse a una prostatectomía radical o radioterapia, o no desean hacerlo, se comparó la terapia hormonal inmediata con la terapia diferida.

En un ensayo aleatorizado se analizó la terapia hormonal inmediata (orquiectomía o un agonista de la HL-HL) en comparación con la terapia diferida en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico asintomático.⁴³



Los resultados iniciales mostraron mejores SG y supervivencia específica por cáncer de próstata con la terapia inmediata.⁴⁶

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

En el ensayo EORTC-30891, se asignó al azar a 985 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata en estadio T0–4, N0–2 M0 y una mediana de edad de 73 años a someterse a privación androgénica, ya fuera inmediata o en el momento de la progresión sintomática de la enfermedad. El estudio se diseñó para demostrar la ausencia de inferioridad de la terapia diferida en comparación con la terapia inmediata relacionada con la SG. ⁴⁷

Después de una mediana de seguimiento de 7,8 años, aproximadamente 50 % de los pacientes del grupo de terapia diferida había iniciado la privación androgénica. La mediana de SG en el grupo de terapia inmediata fue de 7,4 años; en el grupo de terapia diferida fue de 6,5 años, que correspondió a un CRI de mortalidad de 1,25 (IC 95 %, 1,05–1,48).

Terapia hormonal continua versus intermitente

Cuando se usa como tratamiento primario para pacientes de cáncer de próstata en estadio III o estadio IV, la privación androgénica con terapia hormonal se suele administrar de forma continua hasta la progresión de la enfermedad. Algunos investigadores proponen la privación androgénica intermitente como una estrategia para lograr la máxima citorreducción tumoral, seguida de un período sin tratamiento para permitir la repoblación tumoral con células sensibles a las hormonas.⁴⁸



En una revisión sistemática de 15 ensayos aleatorizados en los que se comparó la terapia continua con la PIA(terapia de privación intermitente) en pacientes con cáncer de próstata avanzado o recidivante, no se encontró una diferencia significativa en la SG notificada en 8 de los estudios (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,93 a 1,11); la supervivencia específica del cáncer de próstata, notificada en 5 de los ensayos (CRI, 1,02; IC 95 %, 0,87 a 1,19); o la supervivencia sin progresión, notificada en 4 de los ensayos (CRI, 0,94; IC 95 %, 0,84 a 1,05). El metanálisis cumplió con los criterios predefinidos de ausencia de inferioridad de la SG (límite superior de 1,15 para el CRI de muerte de 1,15).⁴⁹

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

Prostatectomía radical con radioterapia de haz externo o sin esta

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

En un ensayo aleatorizado de 425 hombres con enfermedad patológica T3, N0, M0, se comparó la RHE posquirúrgica consistía en 60–64 Gy dirigidos a la fosa prostática en 30–32 fracciones.^{51,52}

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



Las tasas de supervivencia sin metástasis calculadas a 10 años fueron de 73 y 65 % (P = 0,16). 52

Las tasas de complicaciones a corto plazo fueron sustancialmente más altas en el grupo de radioterapia: las complicaciones en general fueron de 23,8 vs. 11,9 %, las complicaciones rectales fueron de 3,3 vs. 0 % y las estenosis uretrales fueron de 17,8 vs. 9,5 %.53,54

Los cambios morfológicos inducidos por la ablación androgénica neoadyuvante pueden incluso complicar la evaluación de los márgenes quirúrgicos y el compromiso capsular. 55

Conducta expectante o vigilancia activa/seguimiento activo

La observación activa sin más tratamiento inmediato se puede utilizar para el tratamiento del cáncer de próstata en estadio III.56,57

Se puede justificar la consideración de la observación activa sin tratamiento inmediato activo para pacientes asintomáticos de edad avanzada o con enfermedad simultánea.58, 59



JUSTIFICACIÓN

El cáncer de Próstata constituye un problema de salud pública, en México se sitúa en el cuarto lugar en incidencia de todas las neoplasias, segundo lugar en hombres y afecta a una población económicamente activa. El cáncer de próstata en México representa una causa frecuente de mortalidad con una incidencia de 16% en México, en el 2013 se observó una mortalidad de 6 por cada 100000 hombres de 20 años y más. En el cáncer de próstata localmente avanzado se cuenta con varias modalidades de tratamiento, el cual incluye cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal. Contado con estas opciones en nuestra institución por lo cual el interés de la respuesta de nuestros pacientes y las tasas de supervivencia, periodo libre de enfermedad y progresión que se presentan.



Hospital Juárez
de México

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida y periodo libre de enfermedad como respuesta a tratamiento multimodal en los pacientes con cáncer de Próstata localmente avanzado en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México?



OBJETIVOS

Objetivo General. Identificar la sobrevida y periodo libre de enfermedad en base a tratamiento con radioterapia, tratados en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 01 de enero de 2013 al 01 de enero de 2018.

Objetivos Particulares:

1. Realizar un análisis descriptivo de las características clínicas del paciente y propias cáncer de próstata que impacten en la respuesta a tratamiento y sobrevida.
2. Analizar la incidencia de complicaciones postradioterapia en nuestro servicio.
3. Describir el nivel de antígeno prostático inicial al momento de diagnóstico y su asociación respuesta clínica tratamiento.



METODOLOGÍA

1.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico, ambispectivo.

1.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Pacientes con cáncer de próstata tratados en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de 01 de enero de 2013 al 01 de enero de 2018.

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidos a tratamiento multimodal con diagnóstico inicial y final de cáncer de próstata localmente avanzado.

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con expediente clínico incompleto
- Pacientes que ingresan al servicio de Oncología con tratamiento quirúrgico, hormonal o medico fuera de la Unidad.



1.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Factores clínicos:

Género	Masculino Femenino	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Edad	<65a >65a	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Hemoglobina	<12 g/dL >12 g/dL	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
ECOG	III, IV I, II	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Tipo de Radioterapia	Haz externo Braquiterapia	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Antígeno prostático	4ng/dl <4ng/dl	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Tipo de cirugía	Abierto Laparoscópico	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Tiempo de Cirugía	< media en horas > media en horas	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p
Residente Cirujano	R5 R6 R7	Porcentaje	Intervalo de Confianza	Valor de p



Tipo de tratamiento empleado:

Prostatectomía Laparoscópica	Número	Porcentaje
Prostatectomía retropúbica	Número	Porcentaje
Hormonoterapia	Número	Porcentaje
Prostatectomía mas radioterapia	Número	Porcentaje
Radioterapia	Número	Porcentaje
Radioterapia mas hormonoterapia	Número	Porcentaje
Prostatectomía mas hormonoterapia mas radioterapia	Número	Porcentaje

Tipo de complicación radioterapia:

Hemorragia	Número	Porcentaje
Diarrea	Número	Porcentaje
Disfunción eréctil	Número	Porcentaje
Radiodermatitis	Número	Porcentaje
Retención urinaria	Número	Porcentaje
Estenosis uretral	Número	Porcentaje
Proctitis Postradiación	Numero	Porcentaje



TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se recurrirá a la base de datos de neoplasias de próstata del servicio de Oncología del Hospital Juárez de México, con uso de archivo de dictados quirúrgicos de la Unidad, así como se recabará la información requerida del expediente clínico, para registrar los datos en hoja de captura creada en hoja de cálculo de Excel.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Para las variables cualitativas, número y porcentajes.

Para las variables cuantitativas, número, porcentajes, y análisis multivariado, con presentación de valores de p e Intervalos de Confianza al 95%.

Uso del programa IBM SPSS Statistics 24.0



Hospital Juárez
de México

RECURSOS

Personal: Investigador principal y colaboradores.

Material: Expedientes clínicos del Archivo del Hospital Juárez de México.

No se requiere apoyo financiero.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Investigación sin riesgo para el paciente. No se requiere de consentimiento informado. El conocimiento de los detalles de identidad de los pacientes quedará restringido a los investigadores locales, se respetará la confidencialidad de los pacientes de acuerdo a la actual Ley Federal de Protección de Datos Personales.



Resultados

Los resultados del presente estudio determinaron un total de 783 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localmente avanzado entre el 1° de enero de 2013 y al 01 de enero de 2018; 483 pacientes contaron con criterios de inclusión para el estudio. De los 480 pacientes con diagnóstico de cáncer localmente avanzado de próstata la media de edad fue de 68 años, con respecto al antígeno prostático total inicial (PSAi) el 60.2 % fue menor a 20ng/ml, 18.9% de 20 a 30ng/ml, 18.54% de 30 a 50ng/ml y el 11% mayor a 50ng/ml. Con respecto a su Gleason 23.95% se encontró menor a 7, 37.29% en 7, el 20.4% presentó un Gleason de 8 y Mayor de 8 el 18.33% de los pacientes analizados. (Tabla 1)

Se identificó la presencia de 113 pacientes los cuales fueron llevados de manera inicial prostatectomía Radical, 17 de los 113 pacientes (15.04%) presentaban afección linfática en el estudio histopatológico con presencia de elevación de PSA > 4ng/ml, por lo cual se llevaron a manejo con hormonoterapia de manera inicial. Este grupo de pacientes con presencia de afección ganglionar una edad media de 69.58(rango de 62-79)., una media de PSA de 55.1ng/ml, un gleason mayor o igual a 7 y un estadio clínico T3 en el 60.5% de los casos.

Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1:

Los pacientes que no se encontraron con presencia de afección ganglionar postquirúrgico (96), se llevaron a tratamiento con radioterapia, los datos más destacados de la población son edad media de 68 años, con el nivel de PSA inferior 20 en 52.9%, entre 20-30 en el 14.8% entre 30 y 50 de 13.8% y mayor de 40 en 12.5%, el 42% presentaron un grado de Gleason igual o mayor a 8, y en cuanto a su estadio patológico el 38.5% correspondieron a un T2 y el 48.9% a T3.



Se realizó un análisis más detallado de las características de los pacientes, para determinar periodo de no progresión posterior al tratamiento con radioterapia en relación a los siguientes factores de riesgo (nivel de PSA, estadio patológico, Gleason de la Biopsia, realizamos un análisis univariado obteniendo los resultados que se observan en la Tabla 2; podemos ver que ninguna de las variables tiene un efecto significativo sobre la probabilidad de progresión.

Se identificó en el análisis que la dosis media de RT en nuestra unidad fue de 70Gy. La mayoría de las complicaciones son de grado menor y siendo la mayoría tardías en las cuales destaca la presencia de cistitis post radiación, en 5 pacientes, proctitis post radiación en 8 pacientes.

La sobrevida global de los pacientes con manejo quirúrgico y posterior se encuentra actualmente en el 82% de los cuales el 54.60% se encuentran en periodo libre de enfermedad y el 17.4% con presencia de recaída bioquímica actualmente con manejo con hormonoterapia.

De los 367 pacientes, sin tratamiento quirúrgico inicial se encontraron con los siguientes estadios clínicos, cT2a el 19.61%, cT2b el 32.15%, cT3a el 26.7% y T3b 21.5%, con presencia de un antígeno prostático total menor de 20 en 45.2%, 20 a 30 del 14.3%, 30 a 50 13.6% >50 el 1.9%, el 39% de los pacientes se encontraron con un gleason de 7 y solamente el 16% con un gleason mayor de 8. El 100% de los pacientes se llevaron de manera inicial a manejo con hormonoterapia, alcanzando el nadir de PSA < a 4ng/ml en promedio a los 4.5 meses, en 97% de los pacientes (356) en 11 pacientes que representa el 2,99% no se alcanzó el nadir, identificando en estudios de extensión presencia de actividad metastásica ósea, los cuales se continuó con hormonoterapia durante dos años.



Los pacientes que se alcanzó nadir en PSA total se llevaron a tratamiento con Radioterapia a una dosis promedio 66Gy. Durante el análisis identificamos que le 47.9%(170) de los pacientes se encuentran a 5 años con ausencia de recaída bioquímica, recaída local y ausencia de enfermedad metastasica. Dentro de los factores asociados a la falla de tratamiento se identifico la presencia de PSA inicial mayor de 20ng/ml, de los 197 pacientes restantes, el 6 (3%) presento recaída local dentro de los 8 a 12 meses posteriores a tratamiento, 11 pacientes (6%) presentaron recaída local a los 24 meses. El 35%(64) pacientes presentaron recaída bioquímica posterior a los 12 meses y antes de 24 meses de tratamiento, llevándose a manejo con hormonoterapia. De los 119 pacientes 93 (78%) presentaron recaída bioquímica en los 36 meses posteriores, 27 pacientes (22.68%) debutaron como recaída, con presencia de enfermedad metastasica ósea en estudios de seguimiento dentro de los 36 a 60 meses. De los cuales 66.66 % persistió con progresión de la enfermedad por lo cual fueron referidos al servicio de oncología Médica para manejo con quimioterapia en base a Docetaxel y acido Zolendronico. Se encontró en este grupo de pacientes analizados una SG de 82% a 5 años en base a tratamiento con Radioterapia. La SG de ambos grupos en promedio 82%.



Discusión y análisis de resultados.

La selección apropiada de una opción tratamiento en el cáncer de próstata permanece controvertido, ofreciéndose varias alternativas validadas en la literatura. La experiencia de los diversos grupos y la transmitida a través de las casuísticas publicadas son las guías que conducen la elección de una u otra alternativa.

Nuestro estudio, encontramos una población heterogénea, al comparar resultados pacientes llevados a tratamiento hormonal y posterior radioterapia encontramos que la sobrevida global equiparable, ya que se encontró de 82% a 5 años, sin embargo presentamos la limitación de nuestro seguimiento es únicamente a 5 años, estudios como RTOG 8531 con seguiminetoa10años presentan sobrevidas de 49 %. EORTC 22862, estudio aleatorizado en dos brazos con pacientes con radioterapia únicamente y radioterapia mas goserelina en el cual se observa una sobrevida global respectivamente de 72% Vs 40%.

En relación al grupo de pacientes que se llevaron de manera inicial posterior tratamiento con radioterapia, identificamos un grupo ROTG, en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzados (t3 y T1 y T2) , con un seguimiento a 10años con una sobrevida global de 40%, ellos encontraron factores determinantes de pronostico como grado de diferenciación tumoral, y el estadio histológico. 23 En las series que se llevan los pacientes de manera inicial únicamente a Tratamiento con RT externa en tumores con estadio localmente se identifica una sobrevida global de 59%. 23



Los resultados indican que la terapia hormonal neo adyuvante administrada de tres a seis meses antes del tratamiento (radioterapia radical o Prostatectomía radical, no ha producido una mejoría en la supervivencia global, sin embargo se observa una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad (90%),

La terapia hormonal adyuvante después de la prostatectomía no cambio la SG, sin embargo, la terapia adyuvante posterior a tratamiento con radioterapia mejora significativamente la supervivencia global hasta 10 años después del tratamiento. Es un aspecto que debemos tomar en cuenta para que nuestro estudio sea significativo y de impacto.

Conclusiones

Los datos obtenidos en nuestro estudio, no presenta un impacto estadístico, debido a que el seguimiento se llevó 5 años, continuaremos con estudio, de mayor numero de datos y seguimiento de estos pacientes ya captados, para ver el impacto adecuado que tendrán el manejo quirúrgico inicial VS manejo hormonoterapia antes de llevarlos a tratamiento radical con Radioterapia.



Tabla 1 Características Generales de pacientes

	n	%	Medi a	Desviación Estándar	Median a	Mínim o	Máxim o
Edad	480		68	5	68	51	89
PSA total							
<20	289	60.20	38.9	56.33	24	2.5	300
20-30	91	18.95					
30-50	89	18.54					
>50	11	2.29					
Gleason			7	1	7	1	10
< 7	115	23.93					
7	179	37.29					
8	98	20.41					
>8	88	18.33					
Estadio	367						
cT2a	72	19.61					
cT2b	118	32.15					
cT3a	98	26.70					
cT3b	79	21.52					
Estadio Patológico	113						
pT2a	38						
Pt2b	17						
pT3a	25						
pT3b	33						



Tabla 2. Sobrevida Global a 5 años

Variable	6 meses	12 meses	24 meses	60 meses
	94.58%	89.27%	73.88%	54.57%
PSA total				
<20	95.77%	92.33%	86.46%	77.35%
>20	92.38%	86.23%	65.62%	34.15%
Gleason				
<7	92.20%	88.56%	79.48%	63.54%
>8	96.33%	88.52%	68.34%	31.90%
Estadio Patológico				
pT2	97.43%	94.48%	79.89%	78.29%
pT3	93.39%	85.50%	63.50%	42.21%



BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017.
2. National Cancer Institute: SEER Stat Fact Sheets: Prostate. Bethesda, MD: National Cancer Institute
3. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al.: Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 302 (11): 1202-9, 2009.
4. Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, et al.: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360 (13): 1310-9, 2009
5. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al.: Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 342: d1539, 2011.
6. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al.: Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341: c4543, 2010.
7. Ilic D, O'Connor D, Green S, et al.: Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 107 (6): 882-91, 2011
8. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer. *N Engl J Med* 349 (4): 366-81, 2003.
9. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, et al. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. *JAMA*. 2010 Dec 1. 304(21):2373-80.
10. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Guy M, Morrison J, et al. Multiple loci on 8q24 associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet*. 2009 Oct. 41(10):1058-60
11. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12. 366(2):141-9.
12. Hsing AW, Comstock GW. Serological precursors of cancer: serum hormones and risk of subsequent prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993 Jan-Feb. 2(1):27-32.
13. Zelefsky MJ, Eastham JA, Sartor AO: Cancer of the prostate. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1220-71
14. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, et al.: Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 56 (5): 823-7, 2000.



15. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011 Mar. 185(3):869-75.
16. Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 2 (1): 105-24, 1975.
17. Prostate. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68.
18. [Guideline] Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007 Jun. 177(6):2106-31
19. Forman JD, Order SE, Zinreich ES, et al.: Carcinoma of the prostate in the elderly: the therapeutic ratio of definitive radiotherapy. *J Urol* 136 (6): 1238-41, 1986.
20. Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU, et al.: Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol* 151 (3): 640-5, 1994
21. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, 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* 24 (13): 1990-6, 2006.
22. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al.: Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15 (4): 464-73, 2014.
23. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al.: Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 17 (8): 1047-60, 2016.
24. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, et al.: Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 16 (16): 1605-16, 2015
25. Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al.: Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17 (8): 1061-9, 2016.
26. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al.: Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 35 (17): 1884-1890, 2017.



27. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al.: Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 92 (19): 1582-92, 2000.
28. Babaian RJ, Zagars GK, Ayala AG: Radiation therapy of stage C prostate cancer: significance of Gleason grade to survival. *Semin Urol* 8 (4): 225-31, 1990.
29. del Regato JA, Trailins AH, Pittman DD: Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26 (2): 197-201, 1993.
30. Freeman JA, Lieskovsky G, Cook DW, et al.: Radical retropubic prostatectomy and postoperative adjuvant radiation for pathological stage C (PcN0) prostate cancer from 1976 to 1989: intermediate findings. *J Urol* 149 (5): 1029-34, 1993.
31. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al.: Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD006019, 2006
32. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 337 (5): 295-300, 1997.
33. Seymore CH, el-Mahdi AM, Schellhammer PF: The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 (9): 1597-600, 1986.
34. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al.: Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299 (3): 289-95, 2008.
35. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al.: Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 21 (10): 1904-11, 2003.
36. Pollack A: A call for more with a desire for less: pelvic radiotherapy with androgen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Clin Oncol* 21 (10): 1899-901, 2003.
37. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al.: Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 373 (9660): 301-8, 2009.
38. Warde P, Mason M, Ding K, et al.: Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 378 (9809): 2104-11, 2011.
39. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al.: Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation



- Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 33 (19): 2143-50, 2015.
40. Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, et al.: Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTG PR3/MRC PR07 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 33 (19): 2151-7, 2015
 41. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al.: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61 (5): 1285-90, 2005.
 42. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al.: Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 12 (5): 451-9, 2011.
 43. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 79 (2): 235-46, 1997.
 44. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, et al.: Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (6): CD009266, 2014.
 45. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al.: Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 164 (5): 1579-82, 2000.
 46. Kirk D: Immediate vs. deferred hormone treatment for prostate cancer: how safe is androgen deprivation? [Abstract] *BJU Int* 86 (Suppl 3): 218-58, 2000.
 47. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al.: Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 24 (12): 1868-76, 2006.
 48. Tombal B: Intermittent androgen deprivation therapy: conventional wisdom versus evidence. *Eur Urol* 55 (6): 1278-80, 2009.
 49. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al.: Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 1 (9): 1261-9, 2015.
 50. Walsh PC, Jewett HJ: Radical surgery for prostatic cancer. *Cancer* 45 (7 Suppl): 1906-11, 1980.



51. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al.: Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 296 (19): 2329-35, 2006.
52. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al.: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 181 (3): 956-62, 2009.
53. Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM: Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology* 49 (3A Suppl): 65-9, 1997.
54. Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N, et al.: The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. *Urology* 49 (3A Suppl): 46-55, 1997.
55. Bazinet M, Zheng W, Bégin LR, et al.: Morphologic changes induced by neoadjuvant androgen ablation may result in underdetection of positive surgical margins and capsular involvement by prostatic adenocarcinoma. *Urology* 49 (5): 721-5, 1997.
56. Adolfsson J: Deferred treatment of low grade stage T3 prostate cancer without distant metastases. *J Urol* 149 (2): 326-8; discussion 328-9, 1993.
57. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al.: Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 102 (13): 950-8, 2010.
58. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330 (4): 242-8, 1994.
59. Shapley WV 3rd, Kenfield SA, Kasperzyk JL, et al.: Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *J Clin Oncol* 27 (30): 4980-5, 2009.