

UAH

**ANÁLISIS DEL PERFIL DE  
PACIENTES TRATADOS  
MEDIANTE PROSTATECTOMÍA  
RADICAL O RADIOTERAPIA  
CON INTENCIÓN CURATIVA  
EN PACIENTES CON CÁNCER  
DE PRÓSTATA EN LOS  
ÚLTIMOS 5 AÑOS**

**ANALYSIS OF THE PROFILE OF PATIENTS TREATED  
BY RADICAL PROSTATECTOMY OR RADIOTHERAPY  
WITH CURATIVE INTENT IN PATIENTS WITH  
PROSTATE CANCER IN THE LAST 5 YEARS**

**Grado en Medicina**

**Presentado por:**

**D<sup>a</sup> SARA BARRUSO GARCÍA**, alumna de Grado de Medicina de la Universidad de Alcalá.

**Tutorizado por:**

**Dra. ÁNGELES SANCHÍS BONET**, facultativa especialista de área del Servicio de Urología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

**Alcalá de Henares, a 5 de mayo de 2023**

**Palabras clave:** cáncer de próstata, prostatectomía radical, radioterapia, guías clínicas, tratamiento con intención curativa, morbilidad, recidiva bioquímica.

**Keywords:** prostate cancer, radical prostatectomy, radiotherapy, clinical guidelines, treatment with curative intent, morbidity, biochemical recurrence.

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE  
LA SALUD**

## **RESUMEN**

El cáncer de próstata es actualmente, en los varones, la segunda neoplasia con mayor incidencia por detrás del cáncer de pulmón.

Prostatectomía radical y radioterapia son las dos técnicas más empleadas como tratamiento en la enfermedad localizada y localmente avanzada atendiendo a las recomendaciones de la EUA.

El objetivo principal de este trabajo es analizar si existen diferencias clínicas o en el tumor que condicionen la mayor utilización de un tratamiento frente a otro en un centro que no dispone de Radioterapia en su cartera de servicios. Además, hemos estudiado que técnica de las dos tiene más impacto en recaída de la enfermedad, metástasis o supervivencia.

Hemos encontrado que la edad y el tacto rectal han sido factores claves para indicar tratamiento con radioterapia, así como la cardiopatía isquémica. Los márgenes quirúrgicos afectados y el estadiaje de la pieza han sido los predictores más fuerte de recidiva bioquímica en el grupo de prostatectomía radical. Debemos interpretar con cuidado la mayor tasa de recidiva bioquímica en el grupo de prostatectomía radical. La evaluación de metástasis y muerte requiere de un mayor periodo de seguimiento en nuestra serie en ambos grupos de tratamiento.

Podemos concluir que, al margen de la edad, tacto rectal y presencia de cardiopatía isquémica, el hecho de no disponer de radioterapia en el centro estudiado condiciona su indicación y por tanto restringe las opciones terapéuticas entre nuestros pacientes.

## **ABSTRACT**

Prostate cancer is currently the second most common neoplasm in men after lung cancer.

Radical prostatectomy and radiotherapy are the two most used techniques for the treatment of localized and locally advanced disease in accordance with the recommendations of the EUA.

The main objective of this work is to analyze whether there are clinical or tumor differences that determine the greater use of one treatment versus the other in a center that does not have radiotherapy among its services. In addition, we have studied which of the two techniques has more impact on disease relapse, metastasis or survival.

We have found that age and rectal examination were key factors for indicating treatment with radiotherapy, as well as ischemic heart disease. Affected surgical margins and staging were the strongest predictors of biochemical recurrence in the radical prostatectomy group. The higher rate of biochemical recurrence in the radical prostatectomy group should be

interpreted with caution. The evaluation of metastasis and death requires a longer follow-up period in our series in both treatment groups.

We can conclude that, apart from age, rectal examination and the presence of ischemic heart disease, the fact that radiotherapy was not available in the center studied conditions its indication and therefore restricts the therapeutic options among our patients.

## **GLOSARIO**

- GLOBOCAN: Observatorio Global de Cáncer
- CaP: cáncer de próstata
- PSA: antígeno prostático específico
- EAU: Asociación Europea de Urología
- GS: puntuación de Gleason
- ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica
- TNM: Clasificación clínica de tumor, ganglios y metástasis
- HR: Hazard Ratio
- IC 95%: intervalo de confianza al 95%.
- PLND: disección de ganglios linfáticos pélvicos
- PR: prostatectomía radical
- RT: radioterapia
- LDR: braquiterapia de bajas dosis
- IMRT: radioterapia de intensidad modula
- VMAT: radioterapia de arco volumétrico
- IGRT: radioterapia guiada por imagen
- ADT: terapia de privación de andrógenos
- HRT: braquiterapia de altas dosis
- OR: Odds ratio
- p: significación estadística
- IQR: rango intercuartílico
- HTA: hipertensión arterial
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ACVA: accidente cerebrovascular
- MMII: miembros inferiores
- AF: antecedentes familiares
- ECD: estadiaje clínico diagnóstico
- EUArisk\_gBR: grupos de riesgo para la recidiva bioquímica según la Asociación Europea de Urología.
- T: tumor primario
- Gp ISUP2014: Gleason de la pieza según la Sociedad Internacional de Patología Urológica en 2014

- N: ganglios linfáticos regionales
- M: metástasis a distancia
- EEC: extensión extracapsular
- LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante
- vs: versus, frente a
- et al.: y otros

## INTRODUCCIÓN

Atendiendo a la base de datos de GLOBOCAN en el año 2020 se diagnosticaron en el mundo 1.414.259 cánceres de próstata, siendo la segunda neoplasia en incidencia después del cáncer de pulmón en los varones; estos datos representan una tasa estandarizada de incidencia x 100.000 habitantes del 23,4%, mientras que la tasa estandarizada de mortalidad es de 7,7 x 100.000, representando la quinta causa de mortalidad en esta población.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista epidemiológico se han identificado tres factores claves predisponentes para el desarrollo de la enfermedad: edad, raza y herencia.<sup>2</sup>

Las principales herramientas diagnósticas del cáncer de próstata (CaP) son el tacto rectal, el antígeno prostático específico (PSA) y la ecografía transrectal con toma de biopsias.

Desde el punto de vista del tacto rectal, la mayoría de los tumores crecen en la zona periférica de la próstata, que es la más accesible al tacto rectal. Un 18% de tumores prostáticos pueden detectarse exclusivamente con tacto rectal sin ayuda del PSA.<sup>3</sup>

El PSA, una serinproteasa producida casi exclusivamente por las células epiteliales, es un marcador órgano-específico, pero no cáncer específico; aun así, sus niveles son mejores predictores de cáncer que el tacto rectal o los hallazgos en la ecografía transrectal.<sup>4</sup>

Tanto la presencia de un tacto rectal alterado, como de un PSA elevado o ambas son la indicación más clara para la realización de una biopsia de próstata.<sup>5</sup>

Desde un punto de vista diagnóstico, la biopsia de próstata puede realizarse por vía tanto transrectal como transperineal. La realización como prueba de imagen de una resonancia nuclear magnética multiparamétrica prostática ha mejorado sustancialmente el diagnóstico de lesiones no visibles y no accesibles ecográficamente por vía transrectal que además pueden biopsiarse con mayor precisión y con una menor tasa de complicaciones por vía transperineal.<sup>6,7</sup>

Atendiendo al diagnóstico que el anatomo-patólogo emite con los cilindros obtenidos en la biopsia de próstata, es de especial interés el grado de Gleason de la biopsia, propuesto por Gleason en 1974 y que ha presentado sucesivas transformaciones en las distintas conferencias de Consenso de Patólogos expertos en Urología con mejoría de su precisión.<sup>8</sup> El último consenso alcanzado en 2014 eliminó el grupo de Gleason 1 y 2 y reclasificó los grados 6, 7, 8, 9 y 10 en patrones ISUP 1,2,3,4 y 5 respectivamente.<sup>9</sup>

Con la información del PSA, el tacto rectal, el grupo-grado Gleason en la biopsia y las pruebas de imagen de estadificación de la enfermedad podemos clasificar a nuestros pacientes en unos grupos de riesgo que representan la probabilidad de presentar una enfermedad

localizada o localmente avanzada; lo cual tiene implicaciones en el tratamiento y subsecuentemente en el riesgo de recaída de la enfermedad después de tratamiento.

La Asociación Europea de Urología (EAU) dispone de una clasificación en grupos de riesgo tal y como se ha mencionado, aunque existen otros grupos de estratificación como la de D'Amico desarrollada en 1998 en la Universidad de Harvard.<sup>10</sup>

A lo largo de los años se han desarrollado múltiples nomogramas que combinan las variables clínicas y patológicas de la biopsia para predecir la probabilidad de determinados hallazgos en la pieza de prostatectomía radical (extensión extracapsular o invasión de ganglios linfáticos), así como la probabilidad de que estos puedan predecir la probabilidad de padecer recidiva bioquímica, metástasis o muerte.<sup>11-15</sup>

*Tabla 1. Grupos de riesgo de la Asociación Europea de Urología para la recurrencia bioquímica del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado.*

RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO	
PSA < 10 ng/ml y GS < 7 (ISUP grado 1) y cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml o GS 7 (ISUP grado 2/3) o cT2b	PSA > 20 ng/ml o GS > 7 (ISUP grado 4/5) o cT2c	cualquier PSA cualquier GS (cualquier grado ISUP) cT3-4 o cN+
Localizado			Localmente avanzado

GS: puntuación de Gleason; ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica; PSA: antígeno prostático específico.

*Tabla 2. Clasificación clínica de metástasis en ganglios tumorales (TNM).<sup>16</sup>*

T - Tumor primario (basado en el tacto rectal)	
Tx	No se puede evaluar tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente y no palpable
T1a	Hallazgo histológico accidental de tumor en ≤ 5% del tejido resecado
T1b	Hallazgo histológico accidental de tumor en > 5% del tejido resecado
T1c	Tumor identificado por biopsia con aguja diagnóstica
T2	Tumor palpable y confinado dentro de la próstata
T2a	El tumor involucra el 50% de un lóbulo o menos
T2b	El tumor involucra más del 50% de un lóbulo, pero no ambos lóbulos
T2c	El tumor involucra ambos lóbulos

Tabla 2. Clasificación clínica de metástasis en ganglios tumorales (TNM).<sup>16</sup>

T - Tumor primario (basado en el tacto rectal)	
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade vesícula(s) seminal(es)
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica
N - Ganglios linfáticos regionales (pélvicos)	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	metástasis en los ganglios linfáticos regionales
M - Metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis en ganglios linfáticos no regionales
M1b	Metástasis en huesos
M1c	Metástasis en otro(s) sitio(s)

La elección del tratamiento para los pacientes con enfermedad presumiblemente localizada o localmente avanzada, partiendo de la base de que hemos excluido la presencia de enfermedad a distancia (metástasis) se basa en dos técnicas: prostatectomía radical y radioterapia.

Ambas técnicas pueden usarse indistintamente en función del estadiaje de la enfermedad aunque un meta-análisis<sup>17</sup> publicado en 2016 que compara ambas técnicas sitúa a la radioterapia como una técnica con peores resultados en cuanto a mortalidad cáncer específica (HR = 2,08 [IC del 95% = 1,76-2,47]; p < 0,01) y mortalidad global (HR = 1,63 [IC del 95% = 1,54-1,73]; p < 0.01) en la enfermedad localizada y también en la enfermedad de muy alto riesgo en la que la supervivencia cáncer específica favorece al grupo sometido a prostatectomía radical con unas tasas de mortalidad a 5 años del 3.5% para prostatectomía radical y del 6% para radioterapia; HR = 0,58 [IC del 95% = 0,44-0,77]. Sin embargo, ambas técnicas no muestran diferencias en la enfermedad de alto riesgo (HR = 0,7 [IC del 95% = 0,39-1,25]; p = 0,2).<sup>17</sup>



Otro factor a tener en cuenta en la elección de la técnica del tratamiento es la comorbilidad del paciente en lo referente tanto a patología médica como a antecedentes quirúrgicos. En 2021 se publicó un estudio cuyo objetivo era evaluar como la fragilidad y la comorbilidad condiciona la contraindicación para un tratamiento mediante prostatectomía radical en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado. En este estudio tanto la puntuación del cuestionario de fragilidad G8, como la presencia de determinadas comorbilidades eran factores predictores independientes para la contraindicación quirúrgica.<sup>18</sup>

Cuando abordamos los efectos secundarios de ambas técnicas, prostatectomía radical o radioterapia podemos observar cómo estos difieren tanto en el tipo de evento adverso como en el momento de aparición. Clásicamente los efectos secundarios inherentes a la prostatectomía radical son la disfunción eréctil y la incontinencia, ambos de aparición inmediata, aunque el desarrollo de las técnicas robóticas ha hecho disminuir la incidencia de estos.<sup>19</sup> La radioterapia por su parte, si bien es cierto que presenta menores tasas de disfunción eréctil e incontinencia urinaria radioterapia, y son de aparición a más largo plazo, también presenta como efectos secundarios afectación intestinal con heces sanguinolentas o cistitis rádica; pero la posibilidad de modular e intensificar dosis con las nuevas técnicas de radioterapia también ha disminuido la tasa de efectos secundarios.<sup>20</sup>

Por tanto, es comprensible que la posibilidad de desarrollo de estos efectos secundarios condicione la elección del paciente en cuanto a la técnica administrada como tratamiento de su enfermedad, aunque como ya se ha mencionado, algunos pacientes presentan perfiles más adecuados para un tratamiento u otro en función de determinadas características clínicas u oncológicas.

Así mismo, también es importante considerar la disponibilidad de ambas técnicas en el centro donde el paciente es diagnosticado o la preferencia del urólogo que diagnostica al paciente.

Finalmente, cuando no hemos conseguido curar a un paciente con prostatectomía radical, la radioterapia es la técnica de elección más empleada como terapia de rescate.<sup>21</sup> Cuando la radioterapia fracasa como tratamiento con intención curativa, sin embargo, no es tan frecuente el uso de cirugía como técnica de rescate, dada la alta complejidad de esta sobre tejidos radiados y el riesgo de perforación rectal, daño vascular e incontinencia urinaria.<sup>22</sup>

Así pues, tenemos dos posibles tratamientos para la enfermedad localizada, y ante la posibilidad de elección de uno u otro, las guías de la EUA emiten unas recomendaciones y un grado de fortaleza para su uso, las cuales quedan descritas en las tablas 3 y 4.

### Recomendaciones en el uso de Prostatectomía radical

Tabla 3. Recomendaciones generales del tratamiento quirúrgico según la estratificación por riesgo en la enfermedad localizada.<sup>23</sup>

	RECOMENDACIONES	FUERZA
BAJO RIESGO	Tratamiento quirúrgico en pacientes aptos y que acepten relación riesgo/beneficio de la intervención.	Débil
	No realizar PLND	Fuerte
RIESGO INTERMEDIO	PR en pacientes con CaP de riesgo intermedio y una esperanza de vida superior a 10 años.	Fuerte
	Cirugía de conservación de nervios	Fuerte
	PLND según el riesgo previsto	Fuerte
ALTO RIESGO	PR en pacientes seleccionados con CaP como parte de terapia multimodal	Fuerte
	PLND extendida	Fuerte
ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA	PR en pacientes seleccionados con CaP como parte de terapia multimodal	Fuerte
	PLND extendida antes de la PR.	Fuerte

PLND: disección de ganglios linfáticos pélvicos; PR: prostatectomía radical; CaP: cáncer de próstata.

### Recomendaciones en el uso de Radioterapia

Tabla 4. Recomendaciones generales de radioterapia según la estratificación por riesgo en la enfermedad localizada.<sup>23</sup>

	RECOMENDACIONES	FUERZA
BAJO RIESGO	LDR en pacientes de bajo riesgo y buena función urinaria	Fuerte
	IMRT/VMAT más IGRT con una dosis total de 74-80 Gy o hipofraccionamiento, sin ADT	Fuerte
RIESGO INTERMEDIO	LDR en pacientes de riesgo intermedio y buena función urinaria	Fuerte
	IMRT/VMAT más IGRT con una dosis total de 76-78 Gy o hipofraccionamiento, en combinación con ADT a corto plazo	Fuerte
	Refuerzo de LDR combinado con IMRT/VMAT más IGRT en pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo desfavorable, en combinación con ADT a corto plazo	Débil

Tabla 4. Recomendaciones generales de radioterapia según la estratificación por riesgo en la enfermedad localizada.<sup>23</sup>

	RECOMENDACIONES	FUERZA
ALTO RIESGO	IMRT/VMAT más IGRT con 76-78 Gy en combinación con ADT a largo plazo	Fuerte
	En pacientes con buena función urinaria, IMRT/VMAT más IGRT con refuerzo de braquiterapia (LDR O HRT), en combinación con ADT a largo plazo	Débil
ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA	IMRT/VMAT más IGRT en combinación con ADT a largo plazo	Fuerte
	En pacientes con buena función urinaria, IMRT/VMAT más IGRT con refuerzo de braquiterapia (LDR O HRT), en combinación con ADT a largo plazo	Débil
	Prescribir 2 años de abiraterona si IMRT/VMAT más IGRT en próstata y pelvis (cN1) en combinación con ADT, si M0 con cN1 o 2 o más factores de los siguientes: cT3-4, Gleason > 8 o PSA > 40 ng/ml	Fuerte

*LDR: braquiterapia de bajas dosis, IMRT: radioterapia de intensidad modula, VMAT: radioterapia de arco volumétrico, IGRT: radioterapia guiada por imagen, ADT: terapia de privación de andrógenos, HRT: braquiterapia de altas dosis.*

## **OBJETIVOS**

Disponemos de los datos desde el Servicio de Admisión de los pacientes que se derivan para tratamiento con radioterapia con intención curativa del cáncer de próstata en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias; estos datos arrojan una baja proporción de derivaciones a centro de radioterapia con esta indicación y sin embargo se ha observado un mayor uso de radioterapia tras prostatectomía radical en los primeros 5 años después de esta. Este trabajo tiene como finalidad esclarecer si la práctica clínica y la calidad asistencial que se han brindado a los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata durante estos últimos 5 años en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, se corresponden con los estándares y guías actuales, con el fin de mejorar la asistencia sanitaria en su conjunto.

El estudio del perfil de los pacientes en base a sus características clínicas (comorbilidades), oncológicas (PSA al diagnóstico, tacto rectal, grupo-grado de Gleason de la biopsia), así como el análisis de cuál de los dos tratamientos ofrece una mayor tasa de curación, un mayor periodo libre de enfermedad, un tiempo mayor hasta la progresión del PSA, un mayor tiempo libre del desarrollo de metástasis y una menor necesidad de segundo tratamiento, permitirá responder a dicho planteamiento.

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

### **1. Objetivo general**

Analizar si existen diferencias en términos de comorbilidad al diagnóstico y en las características oncológicas en los pacientes sometidos a una u otra técnica (prostatectomía radical o radioterapia) en los últimos 5 años.

### **2. Objetivos secundarios**

- a. Analizar los resultados oncológicos en términos de curación (PSA indetectable), progresión de PSA, desarrollo de metástasis y mortalidad en ambas técnicas empleadas (prostatectomía radical o radioterapia)
- b. Analizar si la indicación de tratamiento mediante prostatectomía radical o radioterapia se ha hecho conforme a indicación de guía.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **1. Diseño**

Para evaluar los objetivos propuestos se ha realizado un análisis observacional retrospectivo de cohortes prospectivas de las prostatectomías radicales realizadas entre enero de 2017 y diciembre de 2022 y de las derivaciones a radioterapia en ese mismo periodo.

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes para obtener la información de todas las variables a estudio (pretratamiento, estudio anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical y variables postratamiento).

### **2. Fuentes de información**

Como fuente de información hemos accedido a distintas revistas electrónicas disponibles en internet que publican información relevante en el tema a tratar “Cáncer de Próstata y Tratamiento del Cáncer de Próstata, a través de los siguientes directorios de revistas electrónicas: FreeMedicalJournals, Directory of electronic journals, newsletters and academic discussion lists, Newjour-Electronic Journals and Newsletters , BioMed Central: The Open Access Publisher, PLoS: Public Library of Science and PubMed Central (PMC): US National Institutes of Health.

Además, se han revisado revisiones sistemáticas y metaanálisis que comparan las dos técnicas de tratamiento en las que los conceptos como recidiva bioquímica son similares a las empleadas en este trabajo, así como las guías de práctica clínica de la EUA.

### **3. Criterios de selección de los pacientes o sujetos de investigación**

Los sujetos del estudio se han seleccionado en base a su condición de diagnóstico de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado entre los años 2017 y 2022 y la inclusión en alguno de los dos tratamientos sometidos a estudio (prostatectomía radical o radioterapia).

Han quedado excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata avanzado (presencia de metástasis) o aquellos pacientes que con diagnóstico de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado hayan sido sometidos a vigilancia de la enfermedad o a terapia de deprivación androgénica.

### **4. Variables del estudio**

#### **1. Cuantitativas:**

1. Edad al diagnóstico (años)
2. Tiempo de seguimiento (meses)

3. Tiempo hasta recidiva bioquímica
  4. Tiempo hasta metástasis
  5. Tiempo hasta muerte
  6. PSA al diagnóstico (ng/ml)
  7. Porcentaje de cilindros afectados en la biopsia
  8. Tamaño de la pieza (cm<sup>3</sup>)
  9. PSA postoperatorio (ng/ml)
  10. Primer PSA tras radioterapia (ng/ml)
  11. PSA a los 6 meses de la prostatectomía radical (ng/ml)
  12. PSA en el momento de la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical (ng/ml)
  13. PSA a los 6 meses de la radioterapia (ng/ml)
  14. PSA en el momento de la recidiva bioquímica tras radioterapia (ng/ml)
  15. PSA en el momento del diagnóstico de metástasis (ng/ml)
  16. PSA en el momento de la muerte (ng/ml)
2. Cualitativas dicotómicas:
1. Antecedentes familiares de cáncer de próstata (no vs sí)
  2. Estadiaje clínico al diagnóstico ( $\leq T1c$  vs  $> T1c$ )
  3. Grado de Gleason de la biopsia ( $< 8$  vs  $\geq 8$ )
  4. Estadiaje (T) de la pieza ( $< T3a$  vs  $\geq 3a$ )
  5. Grado de Gleason de la pieza ( $< 8$  vs  $\geq 8$ )
  6. Estadiaje (N) de la pieza (- vs +)
  7. Extensión extracapsular (- vs +)
  8. Invasión de vesículas seminales (- vs +)
  9. Invasión linfovascular (- vs +)
  10. Infiltración perineural (- vs +)
  11. Invasión del cuello vesical (- vs +)
  12. Margen quirúrgico (- vs +)
  13. Tipo de margen quirúrgico positivo (difuso posterolateral frente a focal posterolateral o apical)
  14. Número de márgenes ( $< 2$  vs  $\geq 2$ )
  15. Recidiva bioquímica (no vs sí)

16. Muerte por cáncer de próstata (no vs sí)
17. Muerte por otras causas (no vs sí)
18. Tipo de tratamiento (Prostatectomía radical/Radioterapia)
19. Tratamiento conforme a indicación en guía (no vs sí)
20. Elección por parte del paciente del tipo de tratamiento (no vs sí)
21. Diabetes (no vs sí)
22. Cardiopatía isquémica (no vs sí)
23. Hipertensión arterial (no vs sí)
24. Enfermedad pulmonar crónica (no vs sí)
25. Antecedentes de cirugía abdominal (no vs sí)
26. Antecedentes de otra neoplasia (no vs sí)

### 3. Transformación de variables

Para la realización de algunos análisis estadísticos las variables cuantitativas han sido recodificadas en variables cualitativas dicotómicas o policotómicas.

- Edad (< 60, 60 – 70, > 70)
- PSA al diagnóstico ( $\leq 10$  vs  $>10$ )
- PSA al diagnóstico ( $\leq 20$  vs  $>20$ )
- PSA al diagnóstico (4 – 10, 10- 20, > 20)

Como criterio de recidiva bioquímica después de prostatectomía radical se ha usado la definición que recomienda tanto la EUA como la Asociación Americana de Urología (AUA): al menos dos determinaciones de PSA  $> 0.2$  ng/ml.<sup>24,25</sup>

Como criterio de recidiva bioquímica después de radioterapia se ha usado la definición de la Asociación Americana de Oncología Radioterápica propuesta en 2005: un aumento de 2 ng/ml por arriba de PSA nadir.<sup>26</sup>

## 5. Análisis estadístico

### 1. Estadística descriptiva de las variables a estudio

Para expresar la medida de tendencia central y de posición de los resultados de las variables cuantitativas con distribución normal se ha usado la media y la desviación estándar respectivamente.

Para expresar la medida de tendencia central y de posición de los resultados de las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se ha usado la mediana con sus respectivos rangos intercuartílicos.

La información contenida en las variables cualitativas se ha expresado mediante

porcentajes o proporciones.

## 2. Distribución y análisis de las variables. Asociación de variables

Para aquellas variables que sigan una distribución normal, se ha usado una prueba paramétrica para su análisis estadístico.

Cuando las variables no sigan una distribución normal, se ha utilizado una prueba no paramétrica o de distribución libre, basado en los rangos de distribución de la variable.

Como test paramétrico para establecer la media de una muestra o la comparación de medias de dos muestras independientes se ha utilizado la t de student.

Para comparar de forma paramétrica las medias de 3 o más muestras independientes se ha utilizado ANOVA de un factor.

Las comparaciones de las medias entre parejas de grupos, con la finalidad de identificar donde se halla la diferencia se ha realizado mediante un análisis post-hoc. El análisis post-hoc que se ha empleado ha sido la prueba de Tukey con corrección de Bonferroni para penalizar los contrastes de hipótesis hechos dentro de los subgrupos.

Para comparar medias de la variable dependiente, cuando las muestras se han podido clasificar atendiendo a más de un criterio (factor), en los que además existe más de una variable de agrupación se ha usado la prueba de ANOVA de 2 factores con la finalidad de detectar el efecto individual de cada factor y la presencia de interacción entre ellos.

Como test no paramétrico equivalente a la t de Student se ha empleado la prueba de Mann – Whitney.

Como sustituto no paramétrico de ANOVA de un factor se ha utilizado la prueba de Kruskal – Wallis.

Para comparar las proporciones o porcentajes de las variables cualitativas o categóricas con la finalidad de ver si existe asociación entre ellas se ha usado como prueba de contraste de hipótesis el test de ji-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson. El valor de la p o probabilidad de que las diferencias encontradas se deban al azar (significación estadística) que se ha tomado como referencia es  $p < 0,05$  lo que implica que la probabilidad de azar es menor del 5 %. Se muestra el valor de la p correspondiente a la prueba de Fisher. La magnitud de la asociación entre las variables o razón de prevalencia se ha medido mediante la Odds Ratio (OR). Por último, se mostrará el intervalo de confianza de la razón de prevalencias, que es el recorrido de valores dentro del cual hay una determinada confianza (generalmente 95%) de que se encuentre el verdadero valor de la razón.



### 3. Estudio de las variables como factor predictivo de curación, de recidiva bioquímica, de metástasis o de muerte

Se ha estudiado tanto la asociación entre cada variable a estudio y la variable resultado, así como el tiempo transcurrido hasta que se ha producido la misma.

Así mismo ambos supuestos se han analizado de forma univariada y multivariada para predecir la independencia de cada una de las variables a estudio como factor pronóstico de las variables resultado.

#### 1. Asociación entre variables a estudio y variables resultado de forma univariada: Regresión logística binaria.

La finalidad de la regresión logística es modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso dicotómico en las variables resultado (ejemplo: prostatectomía radical sí o no), la presencia o no de diversos factores y el valor o nivel de estos.

Las variables a estudio cualitativas se han dicotomizado, así como aquellas variables cuantitativas transformadas.

En algún caso, para alguna de las variables a estudio que presentan más de una categoría, se ha introducido en el modelo como variable “dummy”. La categoría no introducida para estas variables policotómicas se ha reservado como estrato de referencia.

Se ha realizado el análisis variable por variable de forma separada.

#### 2. Asociación entre variables a estudio y variable resultado de forma multivariada: Análisis multivariado de regresión logística.

Se ha realizado este análisis para buscar la OR de la variable principal del estudio ajustada por las otras variables que hubieran causado interacción o confusión sobre el efecto de la variable principal.

Para ello, se han introducido de forma manual las variables que resultan significativas en el modelo univariado, constituyendo un modelo “máximo”.

Se ha usado el “estadístico de Wald” como criterio de decisión de mantenimiento o retirada de una variable del modelo.

A partir de éste, se fue retirando una a una cada variable que no resultaba significativa en el test de Wald ( $p \leq 0,05$ ), hasta llegar al modelo final, que mejor se ajustaba.

#### 3. Efecto independiente de las variables a estudio sobre la tasa de ocurrencia de la variable resultado (tiempo hasta ocurrencia de la variable resultado): Regresión de Cox.

Se ha empleado el modelo de regresión de Cox asumiendo que el evento resultado es un suceso irreversible, que ocurre solo una vez por cada paciente y que la censura de

determinados pacientes no es informativa.

Se han introducido una a una todas las variables a estudio (análisis univariado), de modo que aquellas que resultan significativas en el “test de Wald” entraron a formar parte del “modelo máximo” multivariado.

A partir de este modelo multivariado se han eliminado de forma manual aquellas variables no significativas en dicha prueba hasta alcanzar un “modelo final” que mejor se ajustaba.

Como parámetro de asociación se muestra la “Hazard ratio”.

4. Ajuste de la variable a estudio principal (tipo de tratamiento) con los criterios introducidos en guía clínica.

Se ha analizado si el tipo de tratamiento está incluido y recomendado según la guía clínica.

## RESULTADOS

La muestra está formada por 316 pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical y 82 pacientes con cáncer de próstata sometidos a radioterapia radical, ambos como procedimiento con intención curativa de su cáncer de próstata.

Se ha observado un mayor porcentaje de enfermos perdidos para seguimiento en el grupo de radioterapia (10%) que en el de prostatectomía radical (2%) ( $p < 0,01$ ).

La mediana de seguimiento para los pacientes sometidos a prostatectomía radical (29 [12-46]) ha sido mayor que para los sometidos a radioterapia (17 [10-35]).

### 1. Descripción de variables y asociación de variables.

Estos resultados pretenden responder a si existen diferencias entre los pacientes de ambos grupos que hayan podido condicionar el tratamiento mediante prostatectomía radical o mediante radioterapia. También analizando los grupos de riesgo de la EUA se pretende dar respuesta a si ambas técnicas han sido realizadas según indicación de guía clínica.

En la tabla 5 se muestran los resultados correspondientes a las variables descriptivas de la muestra y a la comparación de variables entre los dos grupos de tratamiento.

*Tabla 5. Variables descriptivas de ambos grupos y su comparación.*

Z	Prostatectomía radical (n = 316)	Radioterapia (n = 82)	p
Edad (años)	66 ± 6	70 ± 6	0,0001
PSA al diagnóstico (ng/ml)	11,26 ± 12,7	12,57 ± 15	0,47
Cilindros en la biopsia	11 ± 12	26 ± 10	0,06
Cáncer en la biopsia (%)	36 ± 21	42 ± 23	0,03
Tamaño de la pieza	56 ± 22	37 ± 12	0,0001
Ganglios resecaos	8 ± 10		
Tiempo de seguimiento (meses)	30 ± 20	22 ± 17	0,001
Tiempo hasta recidiva bioquímica (meses)	25 ± 19	22 ± 17	0,25
Tiempo hasta metástasis	29 ± 19	26 ± 17	0,18
Tiempo hasta la muerte	30 ± 19	23 ± 17	0,003
PSA postratamiento (ng/ml)	0,49 ± 4,1	1,08 ± 1,47	0,06
PSA 6 meses (ng/ml)	0,11 ± 0,42	0,92 ± 2,2	0,0001
PSA 12 meses (ng/ml)	0,11 ± 0,36	0,43 ± 0,6	0,002
PSA 24 meses (ng/ml)	0,1 ± 0,32	0,2 ± 0,23	0,11

Tabla 5. Variables descriptivas de ambos grupos y su comparación.

Z	Prostatectomía radical (n = 316)	Radioterapia (n = 82)	p
PSA 36 meses (ng/ml)	0,17 ± 0,3	0,2 ± 0,24	0,73
PSA 48 meses (ng/ml)	0,1 ± 0,1	0,18 ± 0,21	0,05
PSA 60 meses (ng/ml)	0,1 ± 0,61	0,36 ± 0,54	0,50
PSA nadir (ng/ml)		0,31 ± 0,5	
PSA recidiva bioquímica	1,33 ± 4,8	14,98	

Resultados expresados como media ± desviación estándar. PSA: antígeno prostático específico.

En la tabla 6 se muestran los resultados de las variables descriptivas clínicas de las muestras dicotómicas o por categorías y la comparación entre los dos grupos de tratamiento, prostatectomía y radioterapia.

Tabla 6. Variables descriptivas clínicas por categorías y su comparación.

Z		Prostatectomía radical (316 = 100%)	Radioterapia (82 = 100%)	OR [IC 95%]; p
Edad (años)	≤ 60	44 (14%)	9 (11%)	R
	61-70	174 (56%)	27 (33%)	2,29 [1,03-5,09]; 0,04
	70	98 (30%)	46 (56%)	0,76 [0,33-1,73]; 0,52
HTA	No	80 (47 %)	30 (37%)	1,52 [0,88-2,62]; 0,12
	Si	89 (53%)	51 (63%)	
Diabetes	No	139 (82%)	58 (72%)	1,8 [0,98-3,4]; 0,05
	Si	30 (17,8%)	23 (28,4%)	
EPOC	No	160 (76%)	76 (93,8%)	1,17 [0,37-3,60]; 0,12
	Si	9 (5,3%)	5 (6,2%)	
Cardiopatía isquémica	No	142 (84%)	58 (72%)	2,08 [1,10-3,93]; 0,02
	Si	27 (16%)	23 (28%)	
ACVA	No	163 (94%)	79 (98%)	0,60 [0,13-3,48]; 0,64
	Si	6 (4%)	2 (2%)	
Isquemia MMII	No	164 (97%)	98 (96%)	1,26 [0,29-5,41]; 0,75
	Si	5 (3%)	3 (4%)	

Tabla 6. Variables descriptivas clínicas por categorías y su comparación.

Z		Prostatectomía radical (316 = 100%)	Radioterapia (82 = 100%)	OR [IC 95%]; p
Obesidad	No	124 (74%)	65 (60%)	0,67 [0,35-1,29]; 0,23
	Si	45 (26%)	16 (20%)	
Otra neoplasia	No	148 (88%)	65 (80%)	1,73 [0,85-3,53]; 0,12
	Si	21 (12%)	16 (20%)	
Cirugía abdomen	No	105 (62%)	44 (54%)	1,88 [0,80-2,35]; 0,23
	Si	64 (38%)	37 (46%)	

Resultados expresados como valores absolutos y porcentajes. OR: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ACVA: accidente cerebrovascular; MMII: miembros inferiores.

En la tabla 7 se muestran los resultados correspondientes a las variables descriptivas oncológicas de la muestra dicotómicas o por categorías y la comparación entre los dos grupos.

Tabla 7. Variables descriptivas oncológicas por categorías y su comparación.

Z		Prostatectomía radical (n = 316)	Radioterapia (n = 82)	OR [IC 95%]; p
Perdidos	No perdidos	308 (98%)	73 (90%)	4,16 [1,52-11,4]; 0,003
	Perdidos	8 (2%)	9 (10%)	
AF CaP	No	132 (80%)	19 (73%)	1,4 [0,57-3,79]; 0,42
	Si	33 (20%)	7 (27%)	
Gleason biopsia	≤ 6	84 (27%)	21(26%)	Referencia
	7	172 (54%)	44 (54%)	1,02 [0,57-1,83]; 0,94
	≥ 8	60 (19%)	17 (20%)	1,13 [0,55-2,33]; 0,73
ECD en 2 grupos	T1c	193 (61%)	39 (48%)	1,73 [1,06-2,82]; 0,02
	≥ T2	123 (39%)	43 (52%)	
ECD en 3 grupos de Briganti	T1	195 (62%)	39 (48%)	Referencia
	T2	117 (37%)	42 (51%)	1,80 [1,09-3]; 0,02
	≥ T3	4 (2%)	1 (1%)	1,2 [0,13-11,4]; 0,84

Tabla 7. Variables descriptivas oncológicas por categorías y su comparación.

Z		Prostatectomía radical (n = 316)	Radioterapia (n = 82)	OR [IC 95%]; p
EUArisk_gBR	Localmente avanzado	3 (1%)	0 (0%)	
	Alto riesgo	97 (30%)	26 (32%)	1,20 [0,56-2,58]; 0,62
	Riesgo intermedio	162 (51%)	44 (54%)	1,22 [0,60-2,48]; 0,56
	Bajo riesgo	54 (18%)	12 (14%)	Referencia
Recidiva bioquímica	Sí	70 (22%)	1 (1%)	0,05 [0,01-0,35]; 0,001
	No	242 (78%)	73 (99%)	
Metástasis	Sí	7 (2%)	2 (3%)	1,11 [0,22-5,41]; 0,89
	No	309 (98%)	79 (97%)	
Supervivencia global	Vivo	310 (98,41%)	72 (90%)	6,8 [2,16-21,37]; 0,001
	Muerto	5 (1,59%)	8 (10%)	

Resultados expresados como valores absolutos y porcentajes. OR: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; AF: Antecedentes familiares; CaP: Cáncer de próstata; T: tumor primario; ECD: estadiaje clínico diagnóstico; EUArisk\_gBR: grupos de riesgo para la recidiva bioquímica según la Asociación Europea de Urología.

En la tabla 8 se muestran los resultados correspondientes a las variables descriptivas de la pieza de prostatectomía radical.

Tabla 8. Variables descriptivas de las prostatectomías.

Z		Prostatectomía radical (n = 316)
Estadiaje de la pieza	T2a-b	62 (20%)
	T2c	127 (40%)
	≥ T3	127 (40%)
Gleason de la pieza de la ISUP2014	1	25 (8%)
	2	121 (38%)
	3	104 (33%)
	4	30 (10%)
	5	36 (11%)
Linfadenectomía		149 (47%)

Tabla 8. Variables descriptivas de las prostatectomías

Z		Prostatectomía radical (n = 316)
Estadíaaje de los ganglios	Nx	155 (49%)
	N0	128 (40%)
	N1	33 (11%)
Extensión extracapsular		121 (38%)
Invasión vesículas seminales		54 (17%)
Afectación cuello vesical		20 (6%)
Invasión linfovascular		38 (12%)
Invasión perineural		261 (83%)
Afectación de márgenes		170 (54%)
Márgenes afectos	Apical	39 (12%)
	Focal posterolateral	57 (18%)
	Difuso posterolateral	74 (23%)
	Negativo	146 (46%)

Resultados expresados en valores absolutos y porcentajes. T: tumor primario; N: ganglios linfáticos regionales ISUP2014: clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Urológica en 2014.

## 2. Modelos de Regresión de Cox para predecir recidiva bioquímica

En este apartado se muestra un modelo de Regresión logística multivariado para predecir recidiva bioquímica en toda la muestra considerando como variable predictora principal el tipo de tratamiento; así como las variables de la pieza de la prostatectomía.

En la tabla 9 se muestra el modelo de regresión de Cox para predecir recidiva bioquímica. Se ha asumido que la variable independiente principal es el tipo de tratamiento y se ha ajustado por el resto de las variables clínicas o anatómo-patológicas. Estudio multivariado.

Tabla 9. Regresión de Cox para la recidiva bioquímica.

		HR [IC 95%]	p
Tratamiento (radioterapia/prostatectomía radical)		0,06 [0,08-0,40]	0,005
Edad (años)		0,98 [0,94-1,01]	0,29
PSA diagnóstico (ng/ml)		1,01 [0,99-1,02]	0,10
Estadíaaje clínico (anormal/normal)		1,26 [0,79-2,01]	0,32
Gleason de la biopsia	6	Referencia	
	7	1,15 [0,65-2,02]	0,68
	≥8	1,68 [0,88-3,22]	0,11

HR: Hazard ratio, IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

En la tabla 10 se muestra el modelo de regresión de Cox para predecir recidiva bioquímica en los pacientes sometidos exclusivamente a prostatectomía radical. Se ha asumido que la variable independiente principal es la presencia de márgenes y se ha ajustado por el resto de las variables del modelo. Además, se han testado interacciones para una mejor modulación de las variables

*Tabla 10. Regresión de Cox para la recidiva bioquímica en las prostatectomías.*

	HR [IC 95%]	p
Estadíaaje (EEC frente a organoconfinado)	2,39 [1,48-3,48]	0,0001
Gleason $\geq 8$ vs < 8	1,54 [0,92-2,55]	0,10
Márgenes quirúrgicos (afectados vs libres)	3,57 [2,02-6,32]	0,001
Márgenes quirúrgicos * Gleason	1,97 [1,09-3,55]	0,02
Estadíaaje * Gleason	2,17 [1,20-3,90]	0,01

*EEC: extensión extracapsular; HR: Hazard ratio, IC 95%: intervalo de confianza al 95%.*

### 3. Curvas de Kaplan-Meier para valorar recidiva bioquímica, mortalidad y metástasis

En este apartado se pretende de forma gráfica evaluar el tiempo hasta dichos eventos.

En la figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para recidiva bioquímica en función del grupo de tratamiento.

Se produjeron 70 recidivas bioquímicas en el grupo tratado con prostatectomía radical y 1 recidiva bioquímica en el grupo tratado con radioterapia. Solo se alcanzó la mediana de seguimiento para en el grupo de prostatectomía radical (68 meses [46-89]);  $p = 0,0001$ .

De las 70 recidivas bioquímicas del grupo de prostatectomía radical 45 se trataron con radioterapia del lecho con o sin radioterapia de los campos pelvianos, 5 se trataron con un bloqueo hormonal (análogo de la LHRH) y 8 no se trataron. En 4 casos desconocemos que sucedió con el tratamiento de estas recidivas de la enfermedad. La recidiva bioquímica del paciente tratado con radioterapia con intención curativa coincidió con el desarrollo de metástasis y se trató con análogo de la LHRH y abiraterona.

En la figura 2 se muestra la curva de Kaplan-Meier para mortalidad en función del grupo de tratamiento. Se produjeron 13 muertes (5 en el grupo de prostatectomía radical y 8 en el de radioterapia). No se alcanzó la mediana para el evento muerte por cualquier causa (cáncer de próstata o por otra causa) en ninguno de los dos grupos de tratamiento. La diferencia fue estadísticamente significativa entre los dos grupos;  $p = 0,0001$ .



Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la recidiva bioquímica en función del tratamiento.

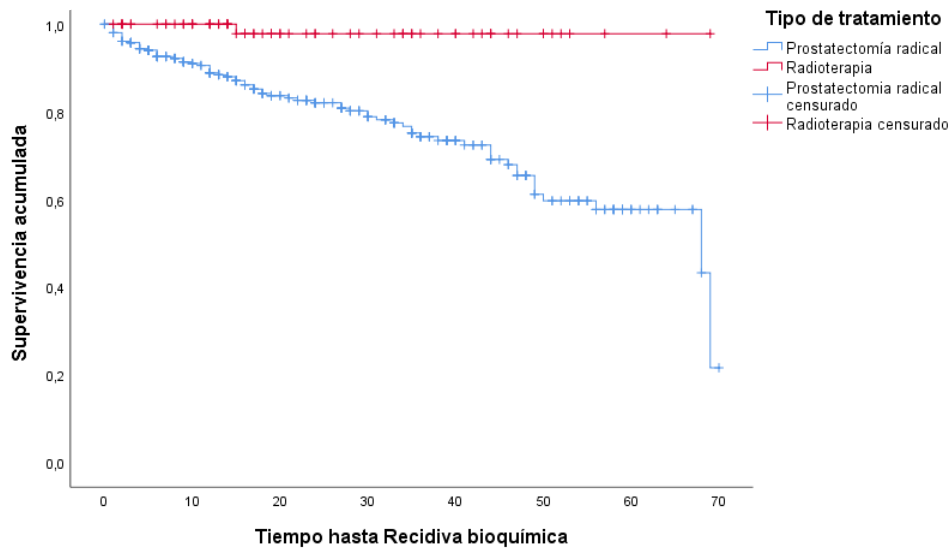
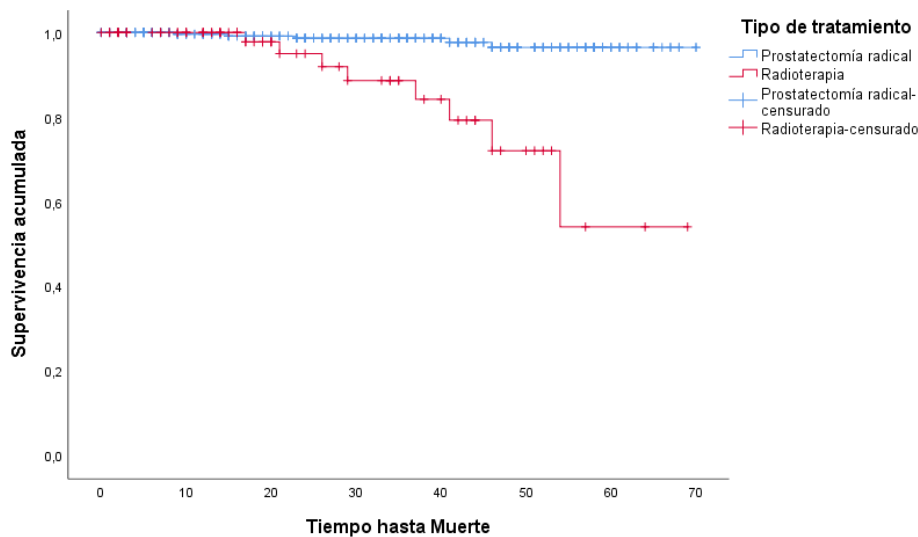


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la mortalidad en función del tratamiento.



En la figura 3 se muestra la curva de Kaplan-Meier en función de la causa de muerte (muerte por cáncer de próstata o por otras causas).

Se produjeron 2 muertes por cáncer de próstata y 11 muertes por otras causas. No se alcanzó la mediana para el evento mortalidad por cáncer de próstata y fue de 30 meses [22,08-39.01]; pero la diferencia no fue estadísticamente significativa;  $p=0,73$ .

En la figura 4 se muestra la curva de Kaplan-Meier de mortalidad en función de cáncer de próstata o por otras causas en los dos grupos de tratamiento. Se produjeron 2 muertes por cáncer de próstata en el grupo de prostatectomía radical y 3 por otras causas en ese mismo grupo. No se produjo ninguna muerte por cáncer de próstata en los tratados con radioterapia

y se produjeron 8 muertes por otras causas en este grupo. No se alcanzó la mediana para el evento muerte por cáncer de próstata en el grupo tratado con radioterapia y fue de 15 meses [5,3-24.6] en el de muertes por cáncer de próstata en los pacientes tratados con radioterapia y de 29 meses [12.5-45.4] para las otras causas en el tratado con radioterapia; aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier en función de la causa de muerte.

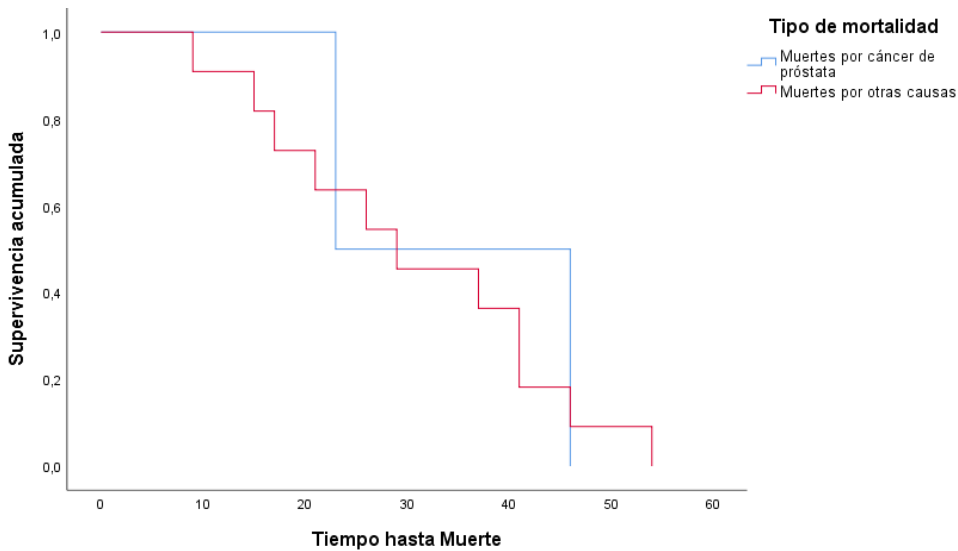
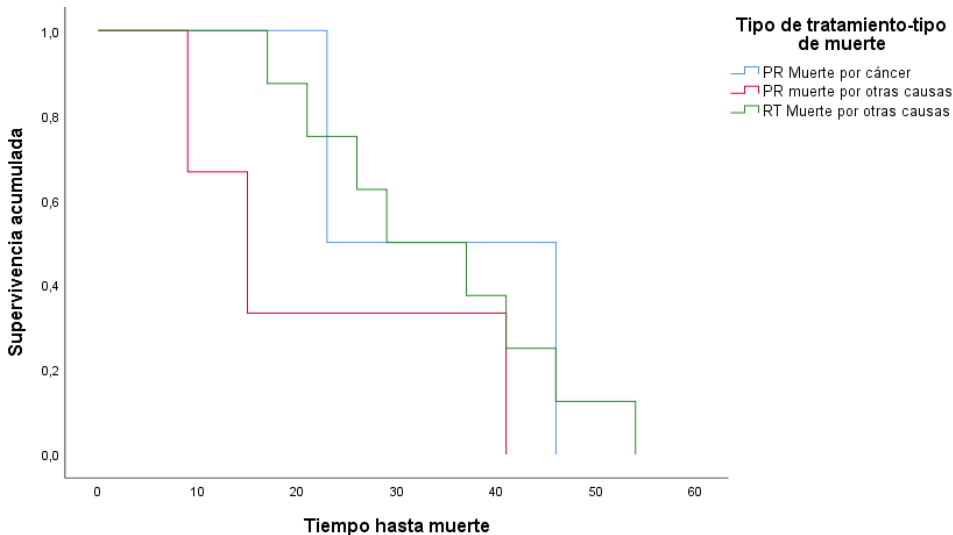
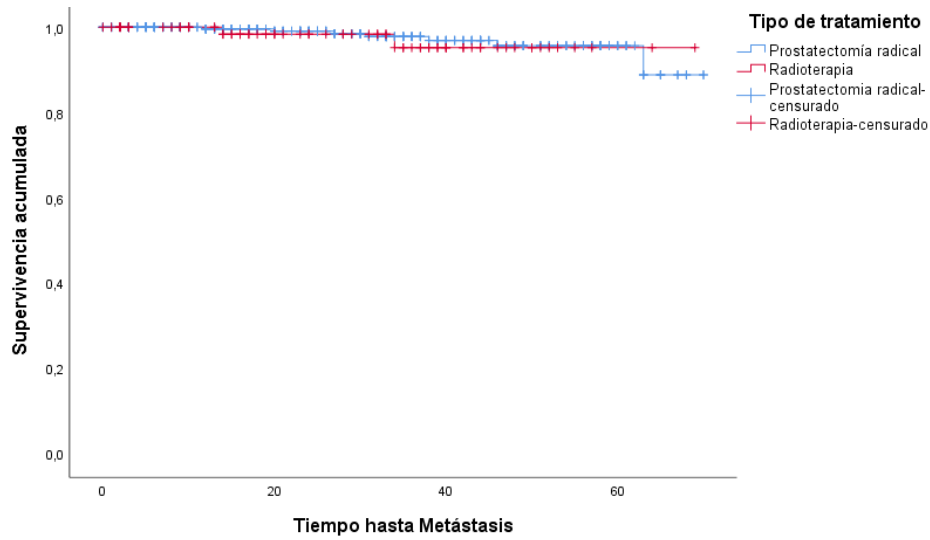


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad por cáncer de próstata o por otras causas en los dos grupos de tratamiento.



En la figura 5 se muestra la curva de Kaplan-Meier para el evento metástasis. Se produjeron en total 9 eventos metastásicos (7 en el grupo de prostatectomía radical y 2 en el grupo de radioterapia). No se alcanzó la mediana para el evento metástasis en ninguno de los dos grupos de tratamiento y la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Figura 5. curva de Kaplan-Meier para el evento metástasis.



No se ha realizado modelo predictor de Cox para mortalidad y metástasis dado el bajo número de dichos eventos en ambos grupos.

## DISCUSIÓN

Las dos modalidades de tratamiento con intención curativa más empleadas en cáncer de próstata son la prostatectomía radical y la radioterapia.

Presentamos los resultados de un estudio que pretende comparar ambas técnicas en cuanto a su correcta utilización y sus resultados oncológicos en una cohorte de pacientes sometidos a una u otra técnica.

Debemos destacar en primer lugar que la mayoría de los pacientes tratados en este periodo lo fueron mediante prostatectomía radical (80%), siendo la radioterapia una modalidad empleada con menor frecuencia (20%). Debemos destacar que el Hospital Príncipe de Asturias, hospital de referencia para el Área 3 de Salud, hospital donde han sido diagnosticados estos pacientes no cuenta en su cartera de servicios con una Unidad de Radioterapia. Este puede ser un factor claramente limitante en su uso, además este estudio ha sido realizado en un servicio quirúrgico como es el de Urología por lo que es obvio pensar que indican la cirugía como primera técnica con intención curativa.

Más allá de este hecho se va a discutir si alguna otra variable más objetiva es responsable de esta preferencia en el tratamiento.

Atendiendo a las guías clínicas de la EUA ambas técnicas se emplean en enfermedad de bajo riesgo, intermedio y alto riesgo siendo empleada también en la enfermedad localmente avanzada.

Si atendemos a como se han empleado las distintas técnicas de tratamiento en nuestros pacientes; no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos atendiendo a los grupos de riesgo. Si bien las guías establecen con recomendación débil la cirugía en la enfermedad de bajo riesgo quizás para minimizar efectos secundarios del tratamiento quirúrgico en un tumor que se asume que no va a progresar, la vigilancia activa tendría cabida en este grupo de pacientes apoyada sobre todo con los datos del estudio ProtecT que a lo largo de los años y en su última actualización<sup>27</sup> publicada en NEJM 2023 no ha demostrado beneficio en términos de mortalidad cáncer específica o de mortalidad por cualquier causa al comparar prostatectomía radical, radioterapia o vigilancia activa en un grupo de pacientes que se diagnostican de Cáncer de próstata en un programa de screening y priori presentan una enfermedad de más bajo riesgo al diagnóstico.

Dado que la edad es uno de los principales factores implicados en el desarrollo de esta enfermedad, a menudo los pacientes presentan comorbilidades que aumentan su fragilidad y su riesgo quirúrgico, haciendo que la radioterapia o la terapia de privación de andrógenos sea

la modalidad elegida.<sup>28</sup> A día de hoy todavía no existe una herramienta concreta para evaluar la fragilidad en los pacientes con cáncer de próstata, pero diversos estudios han mostrado la utilidad del cuestionario G8, cuestionario que evalúa fragilidad en el contexto oncológico para la toma de decisión de tratamiento. Una puntuación  $\leq 14$  es indicativo de fragilidad y estaría indicada una evaluación geriátrica completa. En un estudio retrospectivo<sup>29</sup> se comparó la puntuación G8 geriátrica de los pacientes en función el tratamiento que habían recibido, reportando que la mediana de la puntuación G8 era más alta en pacientes con indicación quirúrgica que con contraindicación (15 vs. 14, respectivamente;  $p < 0,01$ ), de manera que una puntuación  $\leq 14$  iría de la mano con las contraindicaciones actuales de prostatectomía y el G8 podría ser útil en la práctica clínica, aunque harían falta más estudios de validación.

Las guías clínicas establecen que la prostatectomía radical debe limitarse a pacientes con al menos 10 años de esperanza de vida y la radioterapia para pacientes con al menos 5 años de vida. En este sentido nuestros resultados muestran que los pacientes que se someten a prostatectomía radical son más jóvenes ( $66 \pm 6$ ) que los que se someten a radioterapia ( $70 \pm 6$ ). Aunque estos límites buscan beneficios a priori oncológicos, también la morbilidad asociada a la cirugía sobre todo desde el punto de vista de la incontinencia y de la potencia sexual puede justificar que se emplee menos en gente más añosa y con peor capacidad de recuperar continencia y potencia sexual. Un estudio publicado por Mandel et al.<sup>30</sup> en 2015 puso de manifiesto que las tasas de recuperación de la continencia y la potencia eran peores al comparar a varones por debajo de los 65 años (94%) con varones por encima de los 75 años (86%) y la recuperación de potencia sexual en dichos grupos era de 59% y 31% respectivamente. Queda por establecer en un futuro si la prostatectomía radical robótica es capaz de garantizar una buena recuperación de la continencia en los pacientes más añosos y con una esperanza amplia de vida.

En cuanto a la comorbilidad del paciente se ha encontrado una asociación positiva entre cardiopatía isquémica y empleo de radioterapia; es decir un mayor porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica han sido tratados con radioterapia en vez de prostatectomía radical (28% frente a 16%);  $p = 0,02$ . El riesgo de sangrado inherente a las cirugías pelvianas puede estar detrás de este hallazgo; sin embargo, ya ha quedado demostrado en un metaanálisis<sup>31</sup> publicado en 2018 que la pérdida de sangre y la tasa de transfusión es menor para los procedimientos laparoscópicos y robóticos. Hay que destacar que el 95% de nuestras prostatectomías radicales presentadas en este estudio han sido realizadas mediante abordaje laparoscópico.

Con respecto a otras variables de interés antes de decidir tratamiento como es el Gleason de la biopsia no hemos encontrado diferencias a la hora de decidir si el paciente era tratado con radioterapia o con prostatectomía radical. Asumiendo que el Gleason de la biopsia cuando es  $\geq 8$  sitúa al paciente al menos en una enfermedad localizada de alto riesgo, ambas técnicas se recomiendan por igual en las guías clínicas de la EUA.

En cuanto al tacto rectal hemos encontrado claras diferencias en la probabilidad de que un paciente reciba uno u otro tratamiento. Hemos encontrado un 52% de pacientes con tacto rectal sospechoso tratados con radioterapia y solo un 39% tratados con cirugía; sin embargo, esta proporción se produce a expensas de pacientes con cT2 en nuestra serie. Al estar los pacientes con tacto rectal sugerente de al menos cT3 menos representados en la muestra no podemos establecer conclusiones al respecto.

El tamaño de la próstata es un factor clave en la toma de decisión de tratamiento. En nuestro estudio hemos encontrado que el volumen prostático de los pacientes sometidos a prostatectomía radical ha sido mayor ( $56 \text{ cc} \pm 22$ ) que el de los sometidos a radioterapia ( $37 \text{ cc} \pm 12$ );  $p = 0,0001$ . Se sabe que las próstatas más grandes provocan más síntomas obstructivos por tanto su eliminación mejora estos síntomas además de tratar el cáncer. Para próstatas con tamaño por encima de los 40-50 cc la radioterapia provoca mayor inflamación y por tanto un empeoramiento de la sintomatología miccional; atendiendo a esto hecho resulta fácil de entender estos resultados, puesto que volúmenes más grandes requieren mayores dosis de radiación y por tanto los órganos vecinos (recto y vejiga) se ven expuestos también a mayor toxicidad.<sup>32</sup>

Las diferencias encontradas en los niveles de PSA a los 6 meses de tratamiento entre prostatectomía radical (0,11 ng/ml) y radioterapia (0,92 ng/ml) son fáciles de entender puesto que la radioterapia no destruye completamente el tejido prostático.

Cuando se han analizado los factores predictores de las distintas respuestas oncológicas (recidiva bioquímica, metástasis o mortalidad), debemos anteponer de forma clara el tiempo de seguimiento. Este tiempo de seguimiento como se ha mencionado anteriormente ha sido mayor para los pacientes sometidos a prostatectomía radical y además el porcentaje de enfermos perdidos para seguimiento ha sido menor. Podemos trabajar sobre la hipótesis de que algunos acontecimientos pueden haber sucedido en el grupo de radioterapia sin que nosotros los hayamos podido constatar.

Comenzando por la recidiva bioquímica en el grupo de prostatectomía radical, ésta se sitúa en un 22 %, algo que está en consonancia con otras series.<sup>33</sup>

Cuando hemos analizado globalmente la serie hemos usado las variables pretratamiento (PSA, edad, estadiaje clínico y Gleason de la biopsia) así como el tipo de tratamiento (radioterapia frente a prostatectomía radical), solo hemos encontrado como factor predictor independiente y que se comporta en este caso como protector de recidiva bioquímica a la radioterapia. Sin embargo, debemos ser extremadamente cautos al interpretar estos resultados, ya que las definiciones de recidiva bioquímica son muy dispares entre ambos grupos (2 o más determinaciones de  $PSA \geq 0,2$  ng/ml en el caso de la prostatectomía e incremento de 2 ng/ml o más sobre el nadir de PSA en el de la radioterapia), el tiempo de seguimiento es menor para los pacientes sometidos a radioterapia, hay un mayor porcentaje de enfermos perdidos en el seguimiento y lo más importante asumiendo que los pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo son tratados con radioterapia junto con hormonoterapia prolongado (al menos 2 años),<sup>34</sup> lo que podría justificar el haber encontrado un PSA indetectable en muchos de ellos en el momento de la evaluación. Por tanto, en los pacientes sometidos a radioterapia deberíamos esperar más tiempo para poder tener información sobre la recidiva bioquímica. Los datos más objetivos en la literatura que comparan la recidiva bioquímica entre las dos técnicas proceden de una revisión sistemática<sup>35</sup> publicada en 2019, y concluyen que más allá de la técnica empleada la presencia de un tiempo de duplicación rápido de PSA y un Gleason score elevado en la pieza después de prostatectomía radical y un intervalo corto de elevación de PSA junto con Gleason score alto después de radioterapia son los factores predictores más importantes de recidiva bioquímica.

La mayor parte de los autores<sup>36</sup> coinciden en los modelos que se han publicado para predecir recidiva bioquímica encontrando que el PSA al diagnóstico, el estadiaje de la pieza, los márgenes quirúrgicos y el grado de Gleason se comportaban como factores pronósticos de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical. En nuestro modelo el PSA al diagnóstico no se ha comportado como variables predictoras independientes; parece claro que a mayor PSA mayor es la probabilidad de recidiva bioquímica, pero no resulta estadísticamente significativa. En cambio, la presencia de extensión extracapsular (HR = 2,39) y la presencia de márgenes quirúrgicos afectados (HR = 3,57) se han comportado como predictores fuertes de recidiva bioquímica en nuestra serie, así como en otras publicadas.<sup>37</sup> Esto es especialmente relevante pues si repasamos los resultados previos, muy pocas variables clínicas u oncológicas (y por lo tanto en su mayoría no modificables) han demostrado influir ni en la elección del tratamiento ni en los resultados de este, mientras que una variable modificable y cirujano-dependiente como son los márgenes quirúrgicos sí podría impactar en los resultados,

de manera que su experiencia puede llegar a determinar que un paciente con una enfermedad localizada quede con márgenes afectos. Además, nuestro porcentaje de márgenes afectados es amplio (54%), siendo casi la mitad (23%) márgenes amplios y por tanto predictores de recidiva de la enfermedad a corto plazo; por tanto, el tipo de margen afectado impacta en la probabilidad de recidiva bioquímica como se ha analizado en otros estudios.<sup>38</sup>

El grado de Gleason al comparar Gleason  $\geq 8$  frente a  $< 8$  no ha alcanzado por sí mismo una significación estadística para predecir recidiva bioquímica. Sin embargo hemos evaluado dos interacciones con el grado de Gleason, el estadiaje y los márgenes, apreciando que estadiaje y márgenes actúan como modificadores del efecto en la asociación entre el grado de Gleason y la recidiva bioquímica; es decir a mayor estadiaje y a más márgenes afectos más impacto tiene un Gleason score  $\geq 8$ .

Cuando hemos analizado la mortalidad solo hemos observado 13 muertes durante el periodo de seguimiento, 8 de las cuales han acontecido en el grupo de pacientes tratados con radioterapia. Debemos clarificar que la mortalidad en cáncer de próstata debe evaluarse en periodos de seguimiento largo como han demostrado los estudios PLCO y ERSPC.<sup>39,40</sup> La presencia de un número de eventos tan bajos no nos ha permitido realizar un modelo de Cox aunque cuando hemos analizado la curva de Kaplan-Meier vemos que la mortalidad comienza a producirse en el grupo de radioterapia a partir de los 20 meses con unas diferencias estadísticamente significativas comparado con el grupo de prostatectomía radical. Asumiendo que todas las muertes en el grupo de radioterapia se produjeron por causas distintas a cáncer de próstata, puede que la mayor edad, mayor morbilidad y la coincidencia con el periodo de pandemia por la COVID haya condicionado estas muertes. Sin embargo, cuando se analizan por causa de muerte específica y por causa de muerte en los dos grupos de tratamiento, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,73$  y  $p=0,41$  respectivamente), datos que concuerdan con los estudios ya referidos.<sup>41,42,43</sup>

La presencia de metástasis es baja en ambos grupos (7 en el grupo de prostatectomía radical y 2 en el grupo de radioterapia) sin diferencias entre ambos grupos, resultados de acuerdo con otros estudios realizados previamente, lo que refleja también que es necesario un mayor periodo de seguimiento cuando evaluamos la presencia de este evento.<sup>44,45</sup>



## CONCLUSIONES

1. La radioterapia es un tratamiento infrautilizado en cáncer de próstata con intención curativa en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias. No encontramos ningún factor condicionante para este hecho salvo la ausencia de radioterapia en la cartera de servicios del hospital.
2. Los factores que más han inclinado la balanza a la hora de elegir la radioterapia como tratamiento han sido la edad, la presencia de un tacto rectal patológico y la presencia de cardiopatía isquémica.
3. La presencia de un mayor porcentaje de cáncer en los cilindros de la biopsia puede estar relacionado con la extensión de la enfermedad por tacto rectal.
4. El mayor porcentaje de recidivas bioquímicas en el grupo tratado con prostatectomía radical que convierte a la prostatectomía radical como un factor predictor de recidiva bioquímica debe interpretarse de forma cautelosa.
5. La presencia de márgenes y el estadiaje de la pieza son fuertes predictores de recidiva de la enfermedad. Los márgenes afectos dependen fundamentalmente de la técnica quirúrgica del clínico, por lo que un perfeccionamiento de esta podría mejorar los resultados oncológicos de los pacientes atendidos en el área.
6. No se han encontrado diferencias en la probabilidad de presentar metástasis a lo largo del tiempo entre los dos grupos.
7. La mayoría de los pacientes en el corto periodo de seguimiento han fallecido por causas distintas al cáncer de próstata y más en el grupo tratado con radioterapia.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, la principal sería la naturaleza retrospectiva del mismo, sujeta a sesgos que impiden las comparaciones directas.

Por otra parte, y como ya se ha comentado durante la discusión, la diferencia en el periodo de seguimiento entre grupos, el mayor porcentaje de enfermos perdidos en el grupo de radioterapia y el mantenimiento con análogos en el grupo de radioterapia pueden haberse comportado como factores de confusión en el estudio predictor de recidiva bioquímica. Así mismo, eventos como las metástasis y la mortalidad requieren de un mayor periodo de seguimiento. Se requeriría ampliar el periodo de estudio de los pacientes, así como analizar periodos más antiguos para confirmar la infrautilización de la radioterapia en nuestro medio y el impacto en supervivencia de ambas técnicas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 may 4;71(3):209-49.
2. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol* 2002; 4(5):S3-S10
3. Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, Mittal S, Cosiano MF, Ballman K v, et al. Use of Digital Rectal Examination as an Adjunct to Prostate Specific Antigen in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *J Urol.* 2018 abr;199(4):947-53.
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 oct 8;317(15):909-16.
5. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287219870074.
6. Kim MM, Wu S, Lin SX, Crotty RK, Harisinghani M, Feldman AS, et al. Transperineal Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Combined with Standard Template Improves Prostate Cancer Detection. *J Urol.* 2022 ene;207(1):86-94.
7. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019 abr;75(4):570-8.
8. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974 ene;111(1):58-64.
9. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 feb;40(2):244-52.
10. D'Amico A v, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 sep 16;280(11):969-74.

11. Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol*. 2004 may;171(5):1844-9; discussion 1849.
12. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012 mar;61(3):480-7.
13. Pompe RS, Bandini M, Preisser F, Marchioni M, Zaffuto E, Tian Z, et al. Contemporary approach to predict early biochemical recurrence after radical prostatectomy: update of the Walz nomogram. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 sep;21(3):386-93.
14. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011 mar;185(3):869-75.
15. Lee BH, Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Yu C, et al. Are biochemical recurrence outcomes similar after radical prostatectomy and radiation therapy? Analysis of prostate cancer-specific mortality by nomogram-predicted risks of biochemical recurrence. *Eur Urol*. 2015 feb;67(2):204-9.
16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours* [Internet]. Wiley; 2017. Available from: <https://books.google.es/books?id=642GDQAAQBAJ>
17. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, et al. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 jul;70(1):21-30.
18. Kodama H, Hatakeyama S, Momota M, Togashi K, Hamaya T, Hamano I, et al. Effect of frailty and comorbidity on surgical contraindication in patients with localized prostate cancer (FRART-PC Study). *Urol Oncol*. 2021 mar;39(3):191.e1-191.e8.
19. Seo HJ, Lee NR, Son SK, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J*. 2016 sep;57(5):1165-77.
20. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with

- Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol.* 2020 mar;77(3):320-30.
21. Artibani W, Porcaro AB, de Marco V, Cerruto MA, Siracusano S. Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review. *Urol Int.* 2018;100(3):251-62.
  22. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol.* 2010 mar;57(3):437-43.
  23. Santis D, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Van Der Kwast TH, Lam TB, et al. EAU. EANM. ESTRO. ESUR. ISUP.SIOG. Guidelines on Prostate Cancer 2022.
  24. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU
  25. Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2014 feb;65(2):467-79.
  26. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico A v, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol.* 2007 feb;177(2):540-5.
  27. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouvière O, Curiel L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology.* 2004 abr;63(4):625-9.
  28. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023 March 11.
  29. Momota M, Hatakeyama S, Soma O, Tanaka T, Hamano I, Fujita N, et al. Geriatric 8 screening of frailty in patients with prostate cancer. *International Journal of Urology* 2020;27(8):642-648.
  30. Kodama H, Hatakeyama S, Momota M, Togashi K, Hamaya T, Hamano I, et al. Effect of frailty and comorbidity on surgical contraindication in patients with localized prostate cancer (FRART-PC Study). *Urol Oncol* 2021 March 01;39(3):191.e1-191.e8.

31. Mandel P, Graefen M, Michl U, Huland H, Tilki D. The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2015 May 01;33(5):203.e11-203.e18.
32. Du Y, Long Q, Guan B, Mu L, Tian J, Jiang Y, et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2018 January 14;24:272-287.
33. Achard V. Prostate cancer intensity-modulated radiotherapy and long term genitourinary toxicity: an evolving therapeutic landscape. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023 March 01;26(1):1-2.
34. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJJ, Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006 May 17;98(10):715-717.
35. Bolla M, Verry C, Long J. High-risk prostate cancer: combination of high-dose, high-precision radiotherapy and androgen deprivation therapy. *Curr Opin Urol* 2013 July 01;23(4):349-354.
36. Van den Broeck T, van den Bergh, Roderick C N, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019 June 01;75(6):967-987.
37. Jayachandran J, Banez LL, Levy DE, Aronson WJ, Terris MK, Presti JCJ, et al. Risk stratification for biochemical recurrence in men with positive surgical margins or extracapsular disease after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol* 2008 May 01;179(5):1791-6; discussion 1796.
38. Bianchi L, Schiavina R, Borghesi M, Casablanca C, Chessa F, Mineo Bianchi F, et al. Patterns of positive surgical margins after open radical prostatectomy and their association with clinical recurrence. *Minerva Urol Nefrol* 2020 August 01;72(4):464-473.
39. Matti B, Reeves F, Prouse M, Zargar-Shoshtari K. The impact of the extent and location of positive surgical margins on the risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancers. *Prostate* 2021 December 01;81(16):1428-1434.
40. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian

- (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011 June 08;305(22):2295-2303.
41. Lujan M, Paez A, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM, et al. Long-term prostate-specific antigen contamination in the Spanish arm of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Actas Urol Esp* 2016 April 01;40(3):164-172.
  42. Wang F, Luan Y, Fan Y, Huang T, Zhu L, Lu S, et al. Comparison of the Oncological and Functional Outcomes of Brachytherapy and Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. *Medicina (Kaunas)* 2022 October 02;58(10):1387. doi: 10.3390/medicina58101387.
  43. Boehm K, Schiffmann J, Tian Z, Lesmana H, Larcher A, Mandel P, et al. Five-year biochemical recurrence-free and overall survival following high-dose-rate brachytherapy with additional external beam or radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2016;34(3):119.e11-119.e18.
  44. Suarez JF, Zamora V, Garin O, Gutierrez C, Pont A, Pardo Y, et al. Mortality and biochemical recurrence after surgery, brachytherapy, or external radiotherapy for localized prostate cancer: a 10-year follow-up cohort study. *Sci Rep* 2022 July 22;12(1):12589-w.
  45. Tsumura H, Tanaka N, Oguchi T, Owari T, Nakai Y, Asakawa I, et al. Direct comparison of low-dose-rate brachytherapy versus radical prostatectomy using the surgical definition of biochemical recurrence for patients with intermediate-risk prostate cancer. *Radiat Oncol* 2022 April 11;17(1):71-x.
  46. Li S, Chiu AW, Huang AC, Lai Y, Leu J, Hsiao Y, et al. Ten-years outcome analysis in patients with clinically localized prostate cancer treated by radical prostatectomy or external beam radiation therapy. *Front Surg* 2022 July 29;9:966025.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora, por su labor docente e implicación en este trabajo.

Y a mi familia y amigos, por apoyarme cada día de cada uno de estos años.

# ANÁLISIS DEL PERFIL DE PACIENTES TRATADOS MEDIANTE PROSTATECTOMÍA RADICAL O RADIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS

**Autora: Sara Barruso García**

**Tutora: Ángeles Sanchís Bonet. Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, Servicio de Urología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá**

## Introducción

Prostatectomía radical y radioterapia son las dos técnicas más empleadas como tratamiento con intención curativa del Cáncer de Próstata.

El objetivo principal de este trabajo es analizar si existen diferencias en la comorbilidad y en las características oncológicas en los pacientes sometidos a una u otra técnica (prostatectomía radical o radioterapia) en los últimos 5 años, en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, que no dispone de Radioterapia en su centro.

Como objetivo secundario se analizarán los resultados oncológicos en térmicos de curación o recidiva bioquímica, desarrollo de metástasis y mortalidad en ambas técnicas empleadas y se analizará si la indicación de una u otra técnica se hizo conforme a indicación de guía.

## Pacientes y métodos

Los sujetos se han seleccionado en base a su diagnóstico de cáncer de próstata localizado o localmente avanzado entre los años 2017 y 2022 y a la inclusión en alguno de los dos tratamientos sometidos a estudio.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para obtener la información de las variables a estudio.

El análisis estadístico se hizo mediante Regresión logística y de Cox y curvas de Kaplan-Meier.

## Resultados

**Tabla 1. Variables descriptivas cuantitativas de ambos grupos y su comparación.**

	Prostatectomía radical (n = 316)	Radioterapia (n = 82)	p
Edad (años)	66 ± 6	70 ± 6	0,0001
PSA al diagnóstico (ng/ml)	11,26 ± 12,7	12,57 ± 15	0,47
Cáncer en la biopsia (%)	36 ± 21	42 ± 23	0,03
Tamaño de la pieza	56 ± 22	37 ± 12	0,0001
Tiempo hasta la muerte	30 ± 19	23 ± 17	0,003
PSA postratamiento (ng/ml)	0,49 ± 4,1	1,08 ± 1,47	0,06
PSA 6 meses (ng/ml)	0,11 ± 0,42	0,92 ± 2,2	0,0001
PSA 12 meses (ng/ml)	0,11 ± 0,36	0,43 ± 0,6	0,002

**Resultados expresados como media ± desviación estándar. PSA: antígeno prostático específico.**

La mediana de seguimiento para los pacientes sometidos a prostatectomía radical (29 [12-46]) ha sido mayor que para el grupo de radioterapia (17 [10-35]).

**Tabla 2. Variables descriptivas clínicas y oncológicas por categorías y su comparación.**

		Prostatectomía radical (316 = 100%)	Radioterapia (82 = 100%)	OR [IC 95%]; p
Cardiopatía isquémica	No	142 (84%)	58 (72%)	2,08 [1,10-3,93]; 0,02
	Si	27 (16%)	23 (28%)	
Gleason biopsia	≤ 6	84 (27%)	21(26%)	Referencia
	7	172 (54%)	44 (54%)	1,02 [0,57-1,83]; 0,94
	≥ 8	60 (19%)	17 (20%)	1,13 [0,55-2,33]; 0,73
ECD en 2 grupos	T1c	193 (61%)	39 (48%)	1,73 [1,06-2,82]; 0,02
	≥ T2	123 (39%)	43 (52%)	
Recidiva bioquímica	Sí	70 (22%)	1 (1%)	0,05 [0,01-0,35]; 0,001
	No	242 (78%)	73 (99%)	
Metástasis	Sí	7 (2%)	2 (3%)	1,11 [0,22-5,41]; 0,89
	No	309 (98%)	79 (97%)	
Supervivencia global	Vivo	310 (98,41%)	72 (90%)	6,8 [2,16-21,37]; 0,001
	Muerto	5 (1,59%)	8 (10%)	

**Resultados expresados como valores absolutos y porcentajes. ECD: estadiaje clínico al diagnóstico. OR: Odds Ratio. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.**

No se encontraron diferencias entre los grupos en el resto de comorbilidades.

El porcentaje de enfermos perdidos para seguimiento fue mayor en el grupo de radioterapia (10% frente a 2%; OR = 4,16 [1,52-11,4]; p = 0,003)

## Resultados

**Tabla 3. Variables descriptivas de las prostatectomías**

	Prostatectomías (n = 316)	
Gleason ISUP2014	≤ 3	150 (79%)
	≥ 4	66 (21%)
Linfadenectomía		149 (47%)
Extensión extracapsular		121 (38%)
Afectación de márgenes		170 (54%)

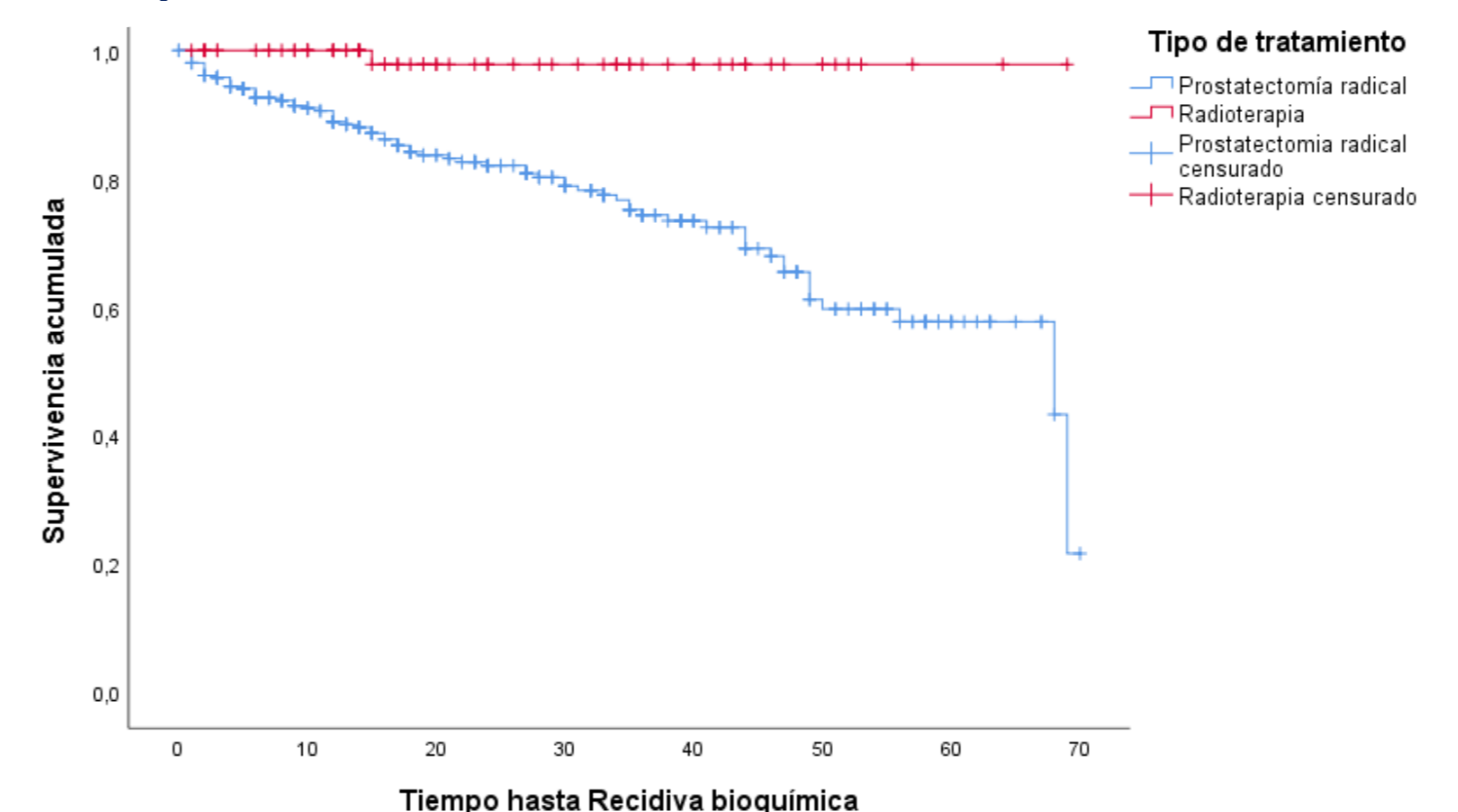
**Resultados expresados como valores absolutos y porcentajes.**

**Tabla 4. Regresión de Cox para la recidiva bioquímica**

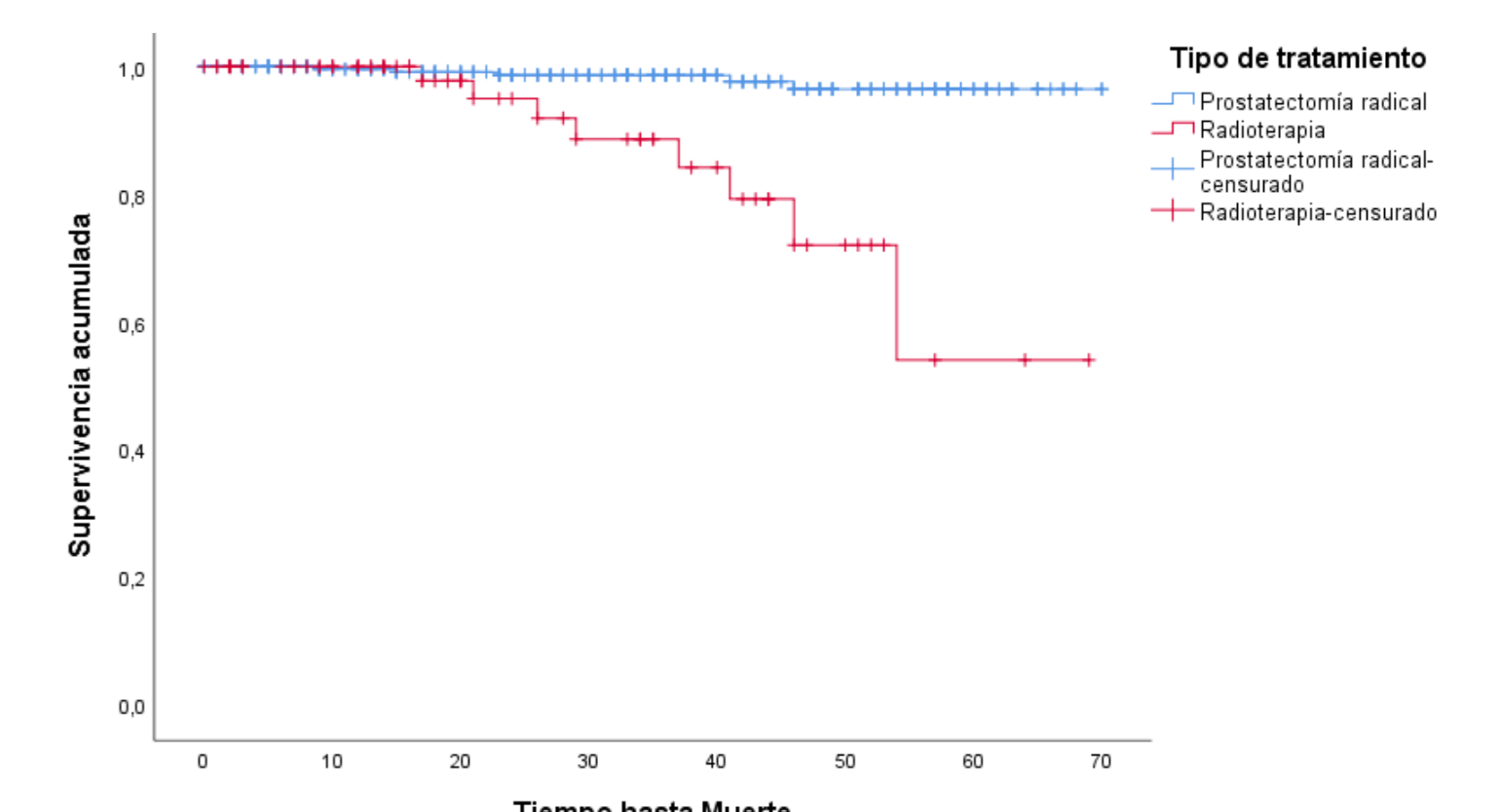
Toda la muestra	HR [IC 95%]	p	
Tratamiento (RT vs PR)	0,06 [0,08-0,40]	0,005	
PSA diagnóstico (ng/ml)	1,01 [0,99-1,02]	0,10	
Estadiaje (anormal/normal)	1,26 [0,79-2,01]	0,32	
Gleason de la biopsia	6	Referencia	
	7	1,15 [0,65-2,02]	0,68
	≥8	1,68 [0,88-3,22]	0,11
En las prostatectomías			
Estadiaje (EEC vs organoconfinado)	2,39 [1,48-3,48]	0,0001	
Gleason ≥8 vs < 8	1,54 [0,92-2,55]	0,10	
Márgenes quirúrgicos (afectados vs libres)	3,57 [2,02-6,32]	0,001	
Márgenes quirúrgicos * Gleason	1,97 [1,09-3,55]	0,02	
Estadiaje * Gleason	2,17 [1,20-3,90]	0,01	

**RT: Radioterapia. PR: Prostatectomía radical. EEC: extensión extracapsular. HR: Hazard Ratio. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.**

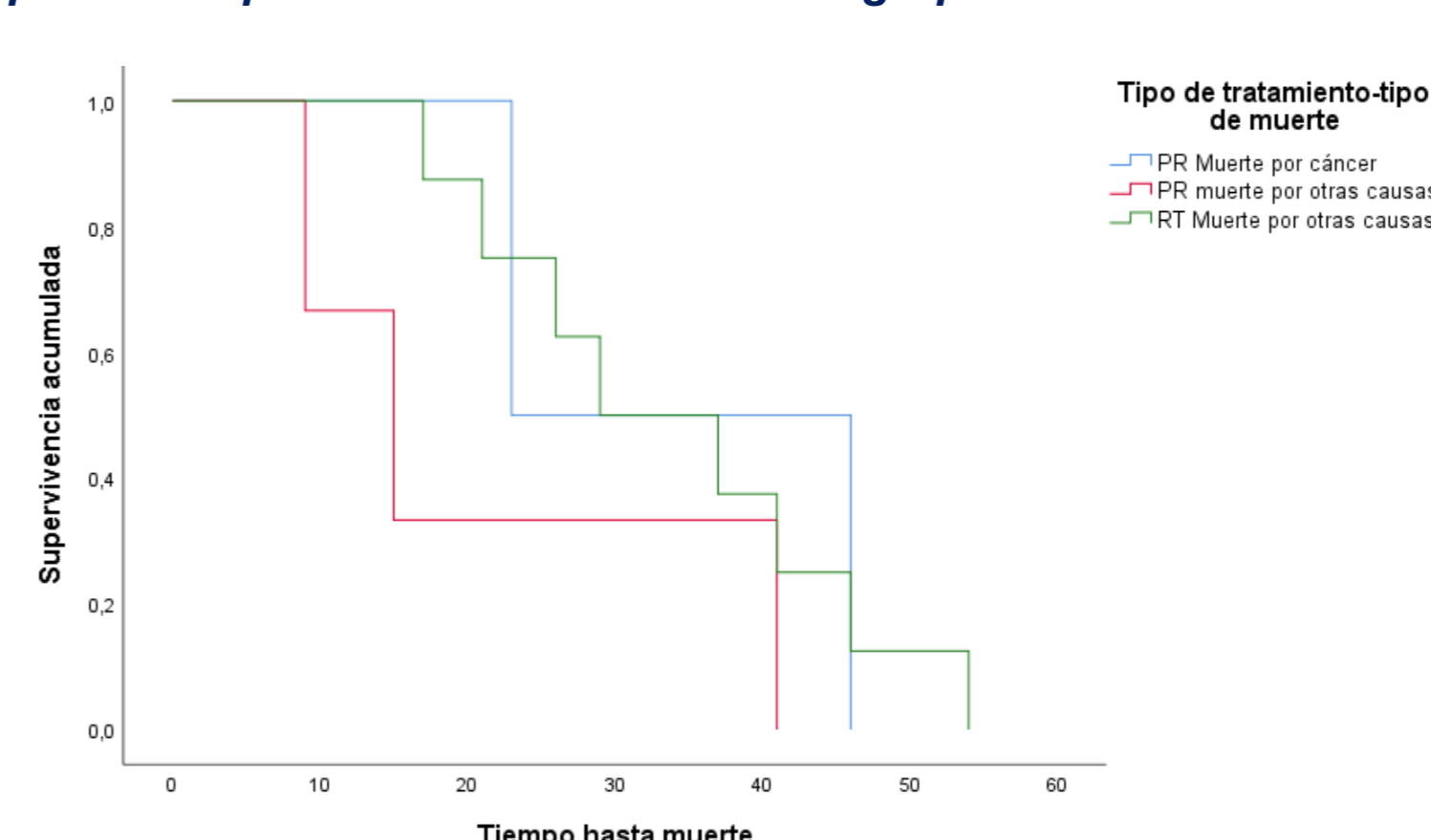
**Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la recidiva bioquímica en función del tratamiento.**



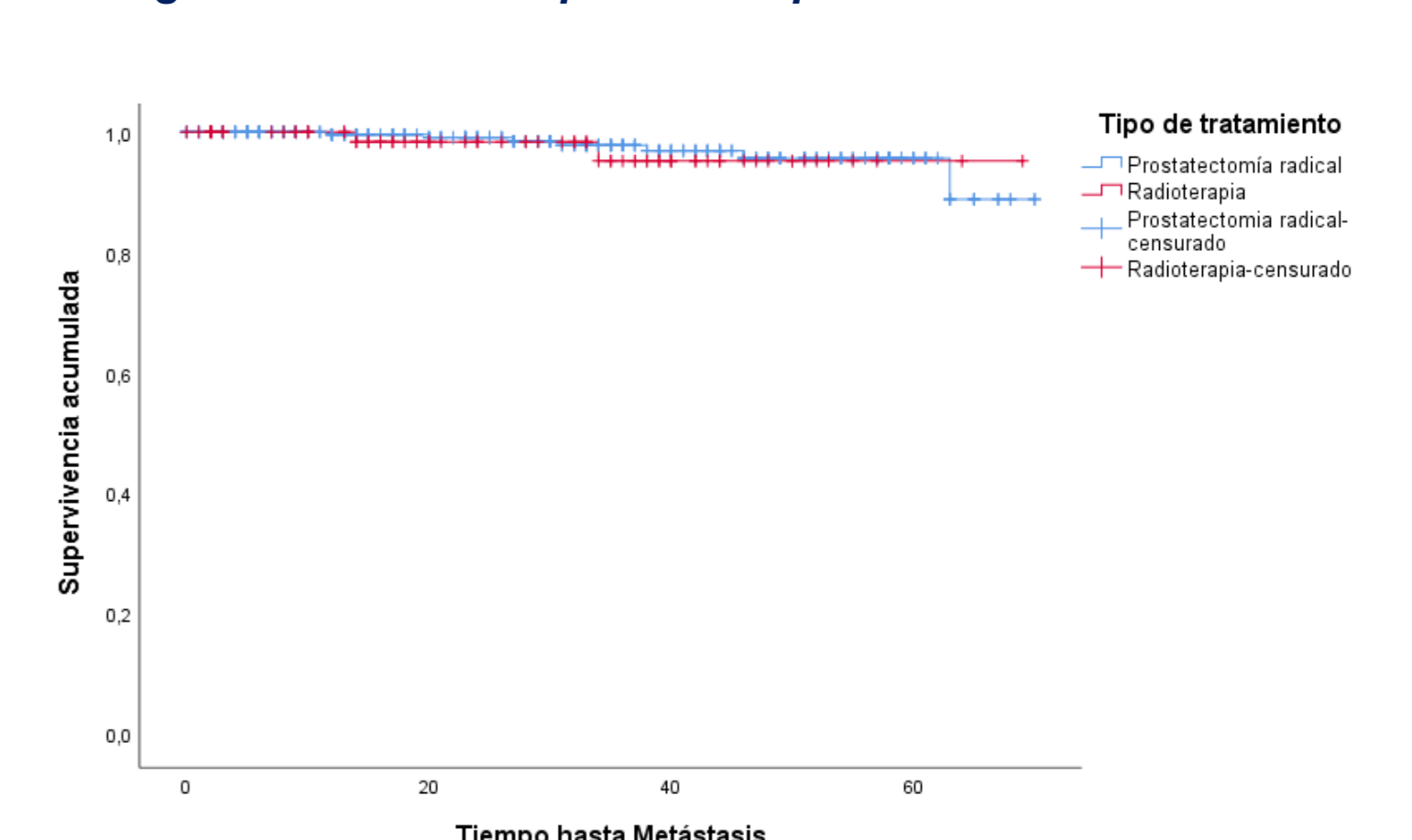
**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la mortalidad en función del tratamiento.**



**Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad por cáncer de próstata o por otras causas en los dos grupos de tratamiento.**

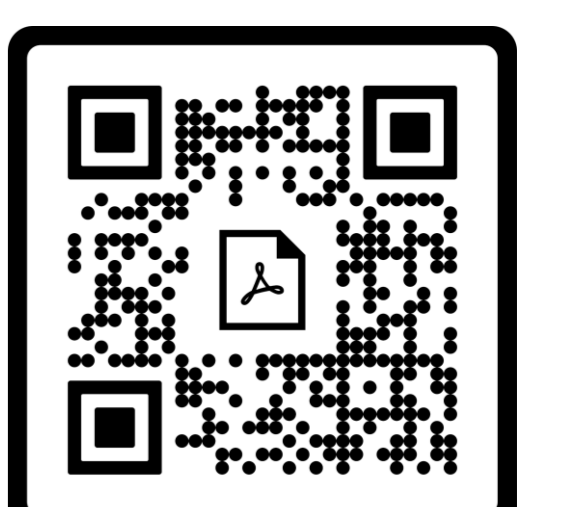


**Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para el evento metástasis.**



## Conclusiones

1. La radioterapia es un tratamiento infrutilizado en cáncer de próstata con intención curativa en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, sin haber encontrado otro factor condicionante que no sea la ausencia de este servicio en el centro.
2. Los factores que más han inclinado la balanza a la hora de elegir la radioterapia como tratamiento han sido la edad, la presencia de un tacto rectal patológico y la presencia de cardiopatía isquémica y el tamaño prostático
3. La presencia de un mayor porcentaje de cáncer en los cilindros de la biopsia puede estar relacionado con la extensión de la enfermedad por tacto rectal.
4. El mayor porcentaje de recidivas bioquímicas en el grupo tratado con prostatectomía radical que convierte a la prostatectomía radical como un factor predictor de recidiva bioquímica debe interpretarse de forma cautelosa.
5. La presencia de márgenes y el estadiaje de la pieza son fuertes predictores de recidiva de la enfermedad.
6. No se han encontrado diferencias en la probabilidad de presentar metástasis a lo largo del tiempo entre los dos grupos de tratamiento.
7. La mayoría de los pacientes en el corto periodo de seguimiento han fallecido por causas distintas al cáncer de próstata y más en el grupo tratado con radioterapia.



BIBLIOGRAFÍA