

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**ANÀLISI DE L'IMPACTE CLÍNIC DELS NIVELLS DE
TESTOSTERONA SÈRICA EN PACIENTS AMB CÀNCER DE
PRÒSTATA SOTMESOS A DEPRIVACIÓ ANDROGÈNICA**

Memòria presentada per Jacques Planas Morin
per optar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia

Director: Juan Morote Robles

Juny 2007

El Doctor Juan Morote Robles, Profesor Titular de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Servei d'Urologia de l'Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona,

CERTIFICA:

que el treball "**Anàlisi de l'impacte clínic dels nivells de testosterona sèrica en pacients amb càncer de pròstata sotmesos a privació androgènica**", presentat pel llicenciat Jacques Planas Morin per optar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia, ha estat realitzat sota la seva direcció i que es troba en condicions de ser defensat davant del tribunal corresponent.

Barcelona, 1 de Setembre del 2007

Dr. Juan Morote Robles

AGRAÏMENTS

Voldria donar les gràcies a totes les persones que, d'una manera o altra, m'han ajudat i m'han donat suport en aquesta etapa de la meva vida, i especialment:

Al Juan Morote. Sense les teves idees, la teva insistència i la teva ajuda, aquest treball no hagués estat possible. La teva capacitat de treball i l'entusiasme que tens per l'Urologia fan que t'hagis convertit en un referent per mi.

A l'Enric Trilla. Saps prou bé que sense la teva ajuda no seria on sóc. Gràcies pels teus consells i per insistir en què comencés i acabés aquest treball. Treballar al costat de persones com tu fa que el dia a dia sigui més fàcil. Espero que la nostra amistat perduri per sempre.

Al Servei d'Urologia de l'Hospital Vall d'Hebrón, i especialment als meus companys d'staff i als residents. Com a conjunt feu que cada dia aprengui coses noves i que tingui la motivació per millorar com a uròleg.

A la meva àvia Antònia Vidal. Em volies veure metge i ho has vist. Em volies veure casat i m'hi has vist. Et feia il·lusió ser besàvia i ja ho ets (per partida doble). Ara espero oferir-te el grau de Doctor en Medicina i Cirurgia abans que m'ho demanis.

Als meus pares Magi Planas i Françoise Morin. Gràcies per inculcar-me i donar-me l'oportunitat d'estudiar Medicina. És una llàstima que els fills no ens adonem abans de tot l'esforç que fan els pares per nosaltres. Gràcies per ser – hi sempre que us he necessitat. Moltes gràcies.

A la dona de la meua vida Silvia Espuñes. Mai podré agrair-te la teua inacabable paciència i comprensió. Gràcies per esperar sempre pacientment que acabés d'estudiar i més tard de treballar, i gràcies per donar-me les dues coses més meravelloses que he viscut mai, la Martina i la Paula. Sense una dona i mare com tu no hagués aconseguit arribar on sóc ara. T'estimo.

A les meves dues princeses Martina i Paula. Us demano perdó per tot el temps que no us he dedicat mentre preparava aquest treball. Espero poder-ho compensar i recuperar d'ara endavant. Sou el motor que em fa llevar cada matí amb la il·lusió de veure-us quan torni a casa.

ÍNDEX

Abreviatures.....8

1. INTRODUCCIÓ

1.1 SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.....9

1.2 DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.....13

1.2.1 Tacte rectal.....13

1.2.2 Antígen específic prostàtic (PSA).....14

1.2.3 Ecografia transrectal.....17

1.2.4 Biòpsia prostàtica.....18

1.3 ESTADIATGE DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.....21

1.3.1 Estadiatge T.....23

1.3.2 Estadiatge N.....26

1.3.3	Estadiatge M.....	28
1.4	TRACTAMENT DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.....	31
1.4.1	Prostatectomia radical.....	32
1.4.1.1	Càncer de pròstata estadi T1a-T1b.....	33
1.4.1.2	Càncer de pròstata estadi T1c.....	34
1.4.1.3	Càncer de pròstata estadi T2.....	36
1.4.1.4	Càncer de pròstata estadi T3.....	37
1.4.1.5	Càncer de pròstata amb afectació limfàtica.....	40
1.4.2	Complicacions i resultats funcionals de la prostatectomia radical.....	41
1.4.3	Radioteràpia.....	42
1.4.3.1	Càncer de pròstata localitzat. Estadi T1-T2c N0 M0.....	43
1.4.3.2	Tractament amb radioteràpia postoperatòria immediata en els tumors amb estadi patològic T3 N0 M0.....	45
1.4.3.3	Tractament amb radioteràpia del càncer de pròstata localment avançat, estadi T3-T4 N0 M0, T1-T4 N1 M0.....	46
1.4.3.3.1	Tractament hormonal neoadjuvant.....	47
1.4.3.3.2	Tractament hormonal concomitant i adjuvant.....	48
1.4.3.3.3	Tractament hormonal adjuvant.....	49
1.4.3.3.4	Tractament hormonal neoadjuvant, concomitant i adjuvant.....	49

1.5 TRACTAMENT HORMONAL.....	51
1.5.1 Biologia i morfologia cel·lular de les cèl·lules prostàtiques.....	51
1.5.2 Efecte dels andrògens sobre el desenvolupament de les cèl·lules epitelials prostàtiques.....	54
1.5.2.1 Regulació androgènica.....	54
1.5.2.2 Castració i administració de testosterona.....	56
1.5.3 Tipus de supressió androgènica.....	57
1.5.3.1 Castració quirúrgica.....	58
1.5.3.2 Estrògens.....	58
1.5.3.3 Agonistes LHRH.....	60
1.5.3.3.1 Per què utilitzem agonistes LHRH?.....	60
1.5.3.3.2 Agonistes LHRH i tipus.....	62
1.5.3.4 Antiandrògens.....	63
1.5.4 Bloqueig androgènic complet versus agonistes LHRH.....	65
1.5.5 Quan hem d'iniciar el tractament amb supressió androgènica?.....	67
1.5.6 Indicacions del tractament amb supressió androgènica.....	70

1.6	COM MESUREM ELS NIVELLS DE TESTOSTERONA?.....	72
1.6.1	Evolució històrica de les mesures de testosterona sèrica.....	73
1.7	DEFINICIÓ DELS NIVELLS DE CASTRACIÓ.....	75
1.7.1	Control de la efectivitat de la supressió androgènica. Elevacions dels nivells de testosterona.....	81
1.7.1.1	Elevació Inesperada de Testosterona (EIT).....	83
1.7.1.2	Resposta Aguda-Crònica (RAC).....	85
1.7.2	Rellevància clínica dels augments de les xifres de testosterona.....	88

2. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

3. MATERIAL I MÈTODES

3.1	PACIENTS.....	92
3.2	DETERMINACIONS ANALÍTIQUES.....	95
3.2.1	Determinació dels nivells de testosterona.....	95

3.2.2	Definició de les elevacions inesperades de testosterona.....	96
3.3	DEFINICIÓ DE LA PROGRESSIÓ ANDROGEN-INDEPENDENT.....	97
3.4	ANÀLISI ESTADÍSTIC.....	98

4. RESULTATS

4.1	DISTRIBUCIÓ DELS PACIENTS EN FUNCIO DEL COMPORTAMENT DELS NIVELLS DE TESTOSTERONA.....	100
4.2	FACTORS RELACIONATS AMB LA SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ BIOQUÍMICA.....	102
4.3	IMPACTE CLÍNIC DE LES ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA.....	107
4.4	REDEFINICIÓ DEL MENOR NIVELL DE TESTOSTERONA SÈRICA AMB IMPACTE CLÍNIC.....	109
4.5	RELACIÓ ENTRE LES ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA I L'ÚS DE BICALUTAMIDA.....	111

4.6	IMPACTE DE LA MODALITAT DE SUPRESSIÓ ANDROGÈNICA EN ELS PACIENTS AMB ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA..	115
-----	--	-----

5. DISCUSSIÓ

5.1	COMPORTAMENT DELS NIVELLS DE TESTOSTERONA SÈRICA.....	126
5.2	NIVELL DE CASTRACIÓ I IMPACTE CLÍNIC DE LES ELEVACIONS DE TESTOSTERONA PER SOBRE DEL NIVELL DE CASTRACIÓ.....	132
5.3	REDEFINICIÓ DEL NIVELL DE CASTRACIÓ.....	138
5.4	RELACIÓ ENTRE LES ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA I L'ÚS DE BICALUTAMIDA.....	140
5.5	IMPACTE DE LA MODALITAT DE SUPRESSIÓ ANDROGÈNICA EN ELS PACIENTS AMB ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA..	142
5.6	CONSIDERACIONS I LIMITACIONS DEL NOSTRE ESTUDI.....	147

6. CONCLUSIONS

7. BIBLIOGRAFIA

ABREVIATURES

BAC: bloqueig androgènic complert

CaP: càncer de pròstata

DES: dietilestilbestrol

DHT: dihidrotestosterona

EIT: elevació inesperada de testosterona

FSH: hormona folicle estimulant

GnRH: hormona alliberadora de gonadotropina

IMRT: radioteràpia d'intensitat modulada

LH: hormona luteinizant

LHRH: hormona alliberadora d'hormona luteinizant

PAP: fosfatassa àcida prostàtica

PSA: antigen específic prostàtic

RAC: resposta aguda-crònica

RIA: radioinmunoassaig

RTU: ressecció transuretral

SA: supressió androgènica

SHBG: hormona sexual lligant de globulina

TAC: tomografia axial computeritzada

3D-CRT: radioteràpia conformada en 3 dimensions

INTRODUCCIÓ

1.1 SITUACIÓ EPIDEMIOLÒGICA DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.

El càncer constitueix un dels problemes sanitaris més importants a la nostra societat, tant en termes de morbimortalitat com d'impacte social, econòmic o sobre la qualitat de vida, afectant a una de cada tres persones al llarg de la seva vida (Brown et al. 2001).

El Càncer de Pròstata (CaP) és una neoplàsia poc freqüent en homes menors de 50 anys, si bé a partir d'aquesta edat, la seva incidència augmenta més ràpidament que la de qualssevol altre neoplàsia. Si excloem el càncer superficial de pell, el CaP és el tumor més freqüent en els homes majors de 50 anys. La incidència de CaP a Espanya és, junt amb Grècia, de les més baixes de la Unió Europea. En el període 1997-2000 s'ha estimat a Espanya una incidència de CaP de 13212 casos nous cada any, amb una taxa ajustada de 56.29 per cada 100000 habitants (població estàndard europea) (Santos Arrontes et al. 2005). A Espanya, en els últims anys, el CaP s'ha col·locat en el tercer lloc com a causa de mort per càncer en els homes, per darrera del càncer de pulmó i del càncer colorectal, superant les 5000 morts anuals. Segons dades del Centro Nacional de Epidemiología, a l'any 2002 el CaP fou responsable de 5664 defuncions, amb una taxa crua de mortalitat de 29.31 per cada 100000 habitants i una taxa ajustada (població estàndard europea) de 21.48 casos per 100000 habitants. El major impacte del CaP es dona en el subgrup de població amb menor expectativa de vida, de manera que el 90% de casos es diagnostica en homes majors de 65 anys. Si revisem la tendència de la mortalitat per CaP a Espanya entre els anys 1952 i 1996, podem observar que l'evolució de les taxes de mortalitat per CaP van ser ascendents (increment

pròxim a l'1% anual), mentre que l'evolució de la mortalitat per CaP va disminuir cada any si restringim l'anàlisi al període 1982-1996 (Santos Arrontes et al. 2005).

A nivell de la Unió Europea, el CaP ocupa el segon lloc en quant a incidència de tumors malignes, si bé les diferències entre països són grans. A Europa es diagnostiquen cada any 2.6 milions de nous casos de càncer (Bray et al. 2002). El CaP representa l'11% del total de càncers en els homes europeus, i és el responsable del 9% de les morts per càncer en els homes de la Unió Europea (Black et al. 1997). És important destacar que existeixen grans diferències regionals. Així a països com França, Suècia i Alemanya, aquesta neoplàsia ja representa el tumor més freqüent en homes.

Parkin et al. van publicar l'any 2001 un estudi d'incidència, prevalència i mortalitat secundària a càncer a nivell mundial on s'objectiva que el CaP és actualment la neoplàsia més freqüentment diagnosticada en homes, amb més de mig milió de nous casos diagnosticats anualment (Parkin et al. 2001).

El desenvolupament de la determinació de l'antigen específic prostàtic (PSA) en sèrum i la seva àmplia utilització en la pràctica urològica diària conjuntament amb una major conscienciació per part dels homes majors de 50 anys d'anar a l'uròleg amb regularitat, ha motivat aquest augment en la incidència de CaP que hem experimentat en els últims anys. L'amplia utilització de la determinació de PSA també ha motivat que el diagnòstic de CaP es realitzi en fases més precoces de la malaltia, augmentant d'aquesta manera els casos amb malaltia localitzada i disminuint el número de casos amb malaltia metastàtica en el moment del diagnòstic. En estudis recents, la majoria de malalts (fins a un 70-80%) presenten en el moment del diagnòstic del CaP un

estadi T1-2 N0 M0 (Denis 1993; Small 1998; Van Cangh et al. 2000; Berruti et al. 2002; Dickman et al. 2004). L'ús del PSA també ha comportat que puguem diagnosticar més precoçment aquells malalts que presenten progressió de la malaltia després d'haver estat sotmesos a tractament radical inicial (cirurgia versus radioteràpia).

Per conèixer la supervivència dels pacients amb càncer a Europa, es van desenvolupar els projectes EUROCORE-1, 2 i 3 que van suposar el seguiment de tots els casos inclosos en els registres poblacionals de càncer dels països europeus participants, informant de la supervivència global dels pacients oncològics. A l'estudi EUROCORE-3 es va analitzar la supervivència de 1815584 malalts adults diagnosticats de càncer entre els anys 1990 i 1994 a 24 països europeus. Espanya va aportar 3635 pacients dels registres poblacionals del País Basc, Navarra, Tarragona, Mallorca, Múrcia i Granada. Segons aquest estudi, la supervivència dels malalts diagnosticats de CaP a Espanya és del 86% a l'any del diagnòstic, i del 65.5% als 5 anys (Sant et al. 2003). La supervivència ha millorat si la comparem amb les dades de l'estudi EUROCORE-2, que mostrava una supervivència pels malalts diagnosticats de CaP a Espanya entre els anys 1985-1989 del 83% a l'any del diagnòstic i del 54% als 5 anys (Survival 1999).

La supervivència dels pacients amb CaP a Espanya és comparable a la d'altres països del nostre entorn. L'estudi EUROCORE-3 mostra una supervivència mitja a Europa del 87.8% a l'any del diagnòstic i del 65.4% als 5 anys (Sant et al. 2003).

Tot i les millores que hem experimentat tant pel que fa al diagnòstic com al tractament del CaP, s'estima globalment que la taxa de supervivència a 5

anys en el moment del diagnòstic és del 50%, reduint-se al 30% en aquells malalts amb malaltia metastàtica en el moment del diagnòstic (Small 1998; Dennis et al. 2000). D'altra banda, el temps d'aparició clínica de metastàsis en aquells malalts que presenten progressió bioquímica després de cirurgia radical és de 8 anys, i el temps de progressió des de l'aparició de les metàstasis fins a la mort és de 5 anys (Pound et al. 1999).

Hem de tenir en compte que malgrat els avenços aconseguits en els últims anys en el diagnòstic precoç del CaP, un 20-30% dels malalts amb CaP presenten malaltia localment avançada o metastàtica en el moment del diagnòstic, essent en aquests casos nul·les les possibilitats de curació (Crawford 1990).

1.2 DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.

Actualment, les principals armes que disposem per a realitzar el diagnòstic de CaP són el tacte rectal, la concentració de PSA sèric i l'ecografia transrectal (Gerber et al. 1991). El diagnòstic de CaP es realitza quan es comprova la presència d'adenocarcinoma en els espècimens quirúrgics, en els cores de les biòpsies prostàtiques o bé en les citologies per aspiració amb agulla fina. L'examen anatomopatològic ens permetrà a més poder classificar el tumor segons la seva gradació o score de Gleason. Avui en dia la realització de múltiples biòpsies prostàtiques transrectals sistemàtiques guiades per ecografia és el mètode d'elecció per arribar al diagnòstic de CaP, ja que aquest mètode diagnòstic detecta més casos de càncer que no pas les biòpsies prostàtiques dirigides digitalment o guiades per ecografia sobre àrees sospitoses (Hodge et al. 1989; Ellis et al. 1994).

1.2.1 Tacte rectal.

La majoria de CaP estan localitzats a la zona perifèrica de la glàndula, podent ser detectats mitjançant un tacte rectal quan el seu volum és igual o superior a 0.2 ml. La probabilitat que un tacte rectal anormal sigui altament suggestiu de CaP depèn de forma important del valor de PSA (Catalona et al. 1994; Carvalhal et al. 1999; Eastham et al. 1999) (Taula 1).

Taula 1. Valor de PSA i risc de càncer de pròstata. Extret de Catalona et al. 1994.

PSA ng/ml	VPP per càncer
0-1	2.8-5%
1-2.5	10.5-14%
2.5-4	22-30%
4-10	41%
>10	69%

VPP: Valor predictiu positiu.

1.2.2 Antigen específic prostàtic (PSA).

La determinació i la mesura dels nivells de PSA ha revolucionat el diagnòstic del CaP (Polascik et al. 1999). El PSA és una proteasa sèrica codificada per un gen de la família de les calicreïnes. És fabricat de forma pràcticament exclusiva per les cèl·lules epitelials de la pròstata. Des d'un punt de vista pràctic, és òrgano-específic però no càncer-específic, de manera que els seus nivells sèrics es poden trobar elevats en casos d'hipertròfia benigna de pròstata, en casos de prostatitis i en d'altres condicions de no-malignitat. Com a variable independent, el nivell de PSA és millor predictora de càncer que no pas una troballa sospitosa en un tacte rectal o en una ecografia prostàtica transrectal (Catalona et al. 1994).

Actualment disposem de diversos kits comercials per mesurar el PSA, de manera que no existeix un test estàndard acceptat internacionalment. D'altres marcadors tumorals com la fosfatassa àcida prostàtica (PAP), no ens ofereixen informació addicional per al diagnòstic del CaP quan es determinen de forma conjunta amb el PSA (Wirth et al. 1992). Tampoc s'ha definit encara quin és el valor de PSA a partir del qual el malalt és considerat d'alt risc per patir un CaP (Catalona et al. 1991). El risc acumulat després de 7 anys de ser diagnosticat d'un CaP en un programa d'screening que es basava només en la determinació dels nivells de PSA, fou del 34% en aquells homes amb valors de PSA entre 3 i 6 ng/ml, del 44% en aquells amb valors que oscil·laven entre 6 i 10 ng/ml, i del 71% en aquells que presentaven valors de PSA superiors a 10 ng/ml (Aus et al. 2004).

La detecció del CaP no palpable depèn dels nivells sèrics de PSA. No existeix un valor de tall universalment acceptat pels valors de PSA, tot i que el valor superior a 4 ng/ml s'ha utilitzat en molts estudis. En homes amb edats compreses entre 50 i 66 anys, la taxa de detecció de CaP va ser del 13.2% en l'interval de PSA entre 3 i 4 ng/ml, essent considerats la majoria d'aquests casos de càncer com a clínicament significatius (Lodding et al. 1998). Inclús alguns autors han proposat punts de tall més baixos de PSA obtenint una taxa de detecció de càncer relativament alta (Horninger et al. 2000). La possibilitat de que molts malalts puguin amagar un CaP malgrat presentar uns nivells baixos de PSA ha estat recalçada pels resultats recents d'un estudi de prevenció dut a terme als Estats Units (Thompson et al. 2004). La taxa de CaP en relació als nivells de PSA corresponents a 2950 homes en el braç placebo i

amb valors de PSA normals es presenta a la taula 2. L'edat en el moment de la biòpsia prostàtica variava entre els 62 i els 91 anys.

Taula 2. Risc de càncer de pròstata en relació a valors baixos de PSA. Extret de Thompson et al. 2004.

Valor de PSA ng/ml	Risc de càncer de pròstata
0-0.5	6.6%
0.6-1	10.1%
1-1.2	17%
2.1-3	23.9%
3.1-4	26.9%

Les troballes d'aquest treball plantegen una situació interessant: si disminuïm el punt de tall de PSA, veurem augmentat el diagnòstic de càncers insignificants, la història natural dels quals probablement no amenaçaria mai la vida del pacient (Stamey et al. 1993).

Desgraciadament, encara no disposem de dades amb un temps de seguiment suficientment llarg a partir de les quals puguem recomanar un valor de PSA òptim que ens ajudi a detectar aquells càncers no palpables però clínicament significatius. S'han descrit diverses modificacions o variacions dels valors de PSA amb l'intenció de millorar l'especificitat del PSA en la detecció precoç del CaP: densitat de PSA (Benson et al. 1992), densitat de PSA de la

zona de transició (Zlotta et al. 1997), formes moleculars de PSA (Catalona 1995; Huber et al. 1995; Okihara et al. 2002), velocitat de PSA (Carter et al. 1992) i temps de doblatge de PSA (Schmid et al. 1993). Totes aquestes modificacions del PSA poden ajudar-nos a distingir entre CaP i patologia benigna prostàtica, especialment en aquells casos que presenten uns valors de PSA entre 4 i 10 ng/ml. Tot i així no existeix cap consens sobre l'aplicació d'aquestes modificacions de PSA en la pràctica clínica diària.

1.2.3 Ecografia transrectal.

El CaP pot objectivar-se de moltes diverses maneres a l'ecografia transrectal. En moltes ocasions no s'observa la imatge clàssica d'una àrea hipoecoïca situada a la zona perifèrica de la pròstata (Lee et al. 1989). S'ha de recalcar que en molts casos el CaP és isoecoïc, essent només detectable amb la pràctica de biòpsies prostàtiques d'una forma sistemàtica. El grup d'Ellis va publicar que el 37.6% dels càncers que diagnosticava el seu grup provenien de biòpsies preses de zones isoecoïques de la pròstata (Ellis et al. 1994).

L'ecografia transrectal juga dos papers en el diagnòstic del CaP: ens ajuda a identificar lesions sospitoses de malignitat i ens ajuda a millorar la precisió de les biòpsies prostàtiques. Sembla que en poblacions seleccionades, l'ecografia transrectal té la capacitat de detectar un 50% més de pacients amb CaP que l'exploració física (Gustafsson et al. 1992; Mettlin et al. 1996). Malgrat tot, com hem comentat anteriorment, l'aparença ecogràfica del CaP és variable, i només un petit nombre de càncers serien detectats en el cas que tant el tacte rectal com el PSA fossin normals (Ellis et al. 1994; Mettlin et al. 1996). Per tant,

el principal paper de l'escala de grisos que ens aporta l'ecografia transrectal es basa en dirigir les biòpsies de manera que puguem obtenir un mostreig sistemàtic de la glàndula.

1.2.4 Biòpsia prostàtica.

Les biòpsies prostàtiques amb aspiració amb agulla fina dirigides digitalment ens permeten realitzar tant el diagnòstic com la gradació del tumor amb un mínim risc de complicacions (Esposti et al. 1975). No obstant, aquest mètode requereix disposar d'un anatomopatòleg experimentat per tal d'assegurar que els resultats siguin reproduïbles. Val a dir que aquest mètode diagnòstic mai ha tingut adeptes fora dels països escandinaus.

La biòpsia prostàtica transrectal ecodirigida amb agulles de 18G s'ha convertit en el mètode estàndard per obtenir material per a la revisió histològica. Duent a terme una profilaxis antibiòtica adequada, es poden obtenir múltiples mostres o cores amb un mínim risc de complicacions (Collins et al. 1993; Aus et al. 1996).

En els últims anys s'han desenvolupat tècniques de biòpsia amb ecografia doppler intentant resaltar les àrees prostàtiques sospitoses de presentar càncer. Tot i que amb aquestes tècniques s'aconsegueixen unes taxes de detecció de càncer similars a les aconseguides amb la pràctica de biòpsies sistemàtiques (Frauscher et al. 2002), la seva difusió és encara escassa.

Estudis inicials mostraven que les taxes de detecció de càncer disminuïen si es reduïa el nombre de cores obtinguts. Només aquells pacients

amb PSA superior a 10 ng/ml i amb malaltia palpable semblaven tenir una taxa de detecció adequada amb la pràctica de poques biòpsies dirigides a la zona de la lesió (Aus et al. 1997). Per la resta de pacients es recomanava la pràctica de biòpsies més extenses obtenint un major nombre de cores. Les biòpsies per sextants descrites per Hodge s'utilitzaven en aquestes situacions (Hodge et al. 1989). Més recentment s'ha substituït l'obtenció de biòpsies per sextants per la pràctica de biòpsies sextants dirigides a la zona lateral de la glàndula amb l'objectiu d'optimitzar les taxes de detecció de CaP (Stamey 1995; Aus et al. 2001). Amb aquesta tècnica, els cores que s'obtenen inclouen biòpsies de la zona posterolateral de la zona perifèrica, que representa la localització on amb més freqüència es troba el CaP precoç.

Existeix controvèrsia al voltant del nombre de biòpsies que s'han de realitzar. Diversos estudis han analitzat la taxa de detecció de càncer augmentant el nombre de cores obtinguts en la primera biòpsia. Pràcticament tots aquests estudis han objectivat una major taxa de detecció de càncer quan es compara amb la tècnica estàndard per sextants descrita per Hodge. Eskew i els seus col·laboradors han demostrat que l'obtenció de 13 a 18 cores preses de cinc regions prostàtiques diferents augmentava en un 35% la taxa de detecció de CaP si es comparava amb la tècnica estàndard de biòpsies per sextants (Eskew et al. 1997). D'altres estudis han demostrat que la zona de transició de la pròstata no hauria de ser considerada com a zona a biopsiar en la primera tanda de biòpsies prostàtiques, donada la baixa freqüència (menor o igual al 2%) amb la que el CaP es localitza a aquest nivell (Terris et al. 1997; Morote et al. 1999). De fet la gran majoria de càncers es detecten a la zona lateral i mitja de la pròstata, àrees que solen ser biopsiades amb la tècnica de

biòpsies sextants dirigides lateralment. Hem de considerar que tant el nombre de biòpsies com la zona d'on s'agafen tenen la mateixa importància a l'hora d'optimitzar la detecció del CaP.

Es recomana dur a terme una segona tanda de biòpsies quan la primera ha resultat negativa. S'ha informat d'una taxa de detecció de càncer del 10-35% a la segona tanda de biòpsies (Roehrborn et al. 1996; Applewhite et al. 2002). En aquells casos en què a la biòpsia trobem la presència d'una neoplàsia intraepitelial prostàtica d'alt grau o d'una petita proliferació acinar atípica, es considera que el 50-100% d'aquestes pròstates amaguen un càncer concomitant, i per tant la re-biòpsia està plenament indicada (Zlotta et al. 1996; Haggman et al. 1997). Djavan i els seus col·laboradors van objectivar que amb les dues primeres tandes de biòpsies s'aconseguien detectar la majoria de càncers clínicament significatius (Djavan et al. 2001). Inclòs aquells malalts que han estat sotmesos a biòpsies més extensives poden tenir encara una taxa no menyspreable de detecció de càncer en les biòpsies repetides (Applewhite et al. 2002; Hong et al. 2004).

Amb tot i això, a dia d'avui no disposem d'un esquema de biòpsies que ens permeti ometre la necessitat de re-biopsiar en el cas de que es mantingui de forma persistent la indicació de fer-ho.

1.3 ESTADIATGE DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.

La valoració de l'extensió primària del CaP es realitza habitualment mitjançant la pràctica del tacte rectal, la mesura dels nivells sèrics de PSA, la pràctica d'una gammagrafia òssia, i en ocasions més especials es complementa amb la realització d'una tomografia computeritzada o una ressonància magnètica i amb la pràctica d'una radiografia de tòrax.

La pràctica d'un estadiatge minuciós és imprescindible en el CaP per tal d'oferir la màxima informació al pacient sobre l'extensió de la seva malaltia, així com per poder escollir en cada cas quin serà el millor tractament que podem oferir als nostres malalts. S'han descrit diversos sistemes d'estadiatge pel CaP, essent els més freqüentment utilitzats el de Jewett-Whitmore i el sistema TNM. La majoria d'experts utilitza la classificació TNM del 2002 (Ohori et al. 1994; Greene et al 2002). En l'actualització del 2002, els casos amb malaltia no palpable detectats per augment del PSA es classifiquen com a T1c, mentre que les lesions T2 (lesions palpables però confinades a la pròstata) s'han subdividit en T2a, T2b i T2c com a la classificació del 1992 (Taula 3).

Taula 3. Comparació de les classificacions TNM de 1992, 2002 i de Jewett-Whitmore. Extret de Greene et al. 2002.

TNM 1992	TNM 2002	Whitmore-Jewett	Definitions
T1	T1	A	Clinically inapparent tumor not palpable, nor visible by imaging Tumor an incidental histologic finding
T1a	T1a	A1	< 5 % of tissue resected < 3 chips Tumor an incidental histologic finding
T1b	T1b	A2	>5 % of tissue resected >3 chips
T1c	T1c		Tumor identified by needle biopsy (e.g., for elevated serum PSA)
T2	T2	B	Tumor confined within the prostate
T2a	T2a	B1N B1	Tumor involves half of a lobe or less Palpable nodule < 2 cm and confined to one lobe Palpable nodule < 2 cm and confined to one lobe
T2b	T2b	B2	Tumor involves more than half of a lobe but not both lobes
T2c	T2c	B3	Tumor involves both lobes
T3	T3	C	Tumor extends through and beyond the prostate capsule
T3a	T3a		Unilateral extracapsular extension
T3b	T3a		Bilateral extracapsular extension
T3c	T3b	C1 C 2	Tumor invades seminal vesicle(s) < 6 cm tumor beyond prostatic capsule > 6 cm tumor beyond prostatic capsule
T4	T4		Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles
T4a			Tumor invades bladder neck and/or external sphincter and/or rectum
T4b			Tumor invades levator muscles and/or is fixed to pelvic wall

1.3.1 Estadiatge T.

El primer aspecte que hem de valorar a l'hora d'estadial el CaP és el seu estadi local, on la distinció entre la malaltia intracapsular (T1-T2) i extracapsular (T3-T4) té un impacte molt important a l'hora de prendre les decisions terapèutiques. La valoració que obtenim amb el tacte rectal sovint subestima l'extensió tumoral. En un estudi publicat als anys 80, la correlació positiva entre el tacte rectal i l'estadi patològic del tumor només s'observava en menys del 50% dels tumors (Spigelman et al. 1986). Tot i això, generalment no es recomana realitzar altres proves complementàries per conèixer l'estadiatge local de la malaltia, excepte en aquells casos en que un estadiatge local precís pot influir de forma important en la decisió terapèutica, com per exemple en aquells pacients als que es planteja un tractament curatiu.

Els nivells sèrics de PSA augmenten a mesura que l'estadi avança. No obstant, quan mesurem el PSA en un individu concret sembla que té importants limitacions a l'hora de predir amb exactitud l'estadi patològic final. Donat que tant el teixit benigne com el maligne fabriquen PSA, no podem establir cap relació directa entre els nivells de PSA i l'estadiatge clínic o patològic del tumor (Hudson et al. 1989; Lange et al. 1989; Partin et al. 1990). S'ha demostrat que la valoració conjunta dels nivells de PSA, de l'score Gleason de la biòpsia prostàtica i de l'estadi clínic T, és més útil a l'hora de predir l'estadi patològic final que no pas la valoració individual de cada paràmetre (Partin et al. 2001). Existeix controvèrsia sobre la utilitat de les diferents formes moleculars del PSA a l'hora de predir l'estadi T. Tot i que la ratio PSA lliure/PSA total s'ha objectivat que pot ser d'utilitat en l'estadiatge del CaP localitzat (Anfossi et al.

1999), d'altres treballs han obtingut resultats completament oposats. Necessitem que es duguin a terme estudis multicèntrics més importants abans de poder utilitzar individualment qualssevol forma de PSA per realitzar l'estadiatge de la malaltia.

Com hem comentat en el capítol de diagnòstic del CaP, el mètode més àmpliament utilitzat per obtenir imatges de la pròstata és l'ecografia transrectal. No obstant només el 60% dels tumors són visibles a l'ecografia transrectal, i la resta no es detecten donada la seva ecogenicitat. Amb l'ecografia transrectal podem descobrir àrees d'extensió extracapsular no sospitades, però no és una exploració que ens pugui determinar amb la suficient exactitud l'extensió del tumor, i per tant no es recomana la seva pràctica de forma rutinària. Al voltant del 60% dels tumors pT3 no es detecten preoperatòriament amb l'ecografia transrectal (Enlund et al. 1990). Els criteris d'extensió extracapsular utilitzats a l'ecografia transrectal són: la irregularitat, la discontinuïtat i la densitat del límit de l'eco. Els criteris d'invasió de la vesícula seminal es basen en l'ompliment per ones ecogràfiques de l'àrea de la base de la pròstata que en condicions normals s'afila i s'aprima fins a pràcticament desaparèixer. Com en totes les exploracions ecogràfiques, el reconeixement d'aquestes troballes són molt operador-depenents. Aquest fet implica que no puguem basar-nos en l'ecografia transrectal per diferenciar els tumors T2 dels T3 (Rorvik et al. 1994). A més, dos estudis han observat que l'ecografia transrectal no mostra cap avantatge ni cap superioritat en comparació amb el tacte rectal a l'hora de predir la malaltia organo-confineda (Smith et al. 1997; Liebross et al. 1999). Un altre aspecte important a tenir en compte a l'hora de dur a terme l'estadiatge local del CaP és la valoració de l'afectació de les vesícules seminals. La invasió

de les vesícules seminals és predictiva de recidiva local o de recidiva a distància. Hi ha qui ha recomanat biopsiar les vesícules seminals per tal de millorar l'estadiatge preoperatori (Saliken et al. 2000). De fet la majoria d'autors pensen que no s'haurien de biopsiar les vesícules seminals d'una forma primària, sinó reservar aquesta actuació per aquells pacients que tinguin un risc elevat d'invasió de les vesícules seminals, en els que un resultat positiu en aquesta biòpsia modificaria la decisió terapèutica. Val la pena mencionar que un resultat negatiu de la biòpsia de la vesícula seminal no descarta completament la presència d'invasió microscòpica de la mateixa. De forma general, es considera que serien candidats a biòpsia de vesícula seminal aquells malalts amb un estadi clínic superior a l'estadi T2a i amb uns nivells de PSA sèric superiors a 10 ng/ml (Allepuz Losa et al. 1995; Stone et al. 1995).

Hem d'intentar millorar l'estadiatge pre-terapèutic del CaP. Ens podrien ser útils els anàlisis més exhaustius i detallats de les biòpsies prostàtiques (nombre de biòpsies, grau i extensió dels focus de CaP, perforació capsular) mentre esperem que s'acabin de desenvolupar noves tècniques (Hammerer et al. 1992; Ravery et al. 1996; Sebo et al. 2000). També ens podria ser d'utilitat correlacionar l'score Gleason de la biòpsia amb l'estadi patològic final, ja que aproximadament el 70% dels malalts tenen malaltia localitzada quan l'score Gleason de la biòpsia és menor o igual a 6 (Narayan et al. 1995).

Amb el desenvolupament de la tomografia computeritzada i de la ressonància magnètica nuclear semblava que podríem millorar l'estadiatge local del CaP. Avui en dia, es considera que cap de les dues tècniques és suficientment fiable per estadiar localment la malaltia, i per tant no es considera mandatari el seu ús en tots els casos amb aquest objectiu (Lee et al. 1999; May

et al. 2001). L'estudi de la glàndula prostàtica amb ressonància magnètica nuclear sembla ser el mètode no invasiu més precís a l'hora d'identificar els casos amb malaltia localment avançada (Stone et al. 1998). Malgrat això la seva utilització rutinària en l'estadiatge pre-tractament del CaP segueix sent motiu de controvèrsia, i no tots els centres poden disposar d'aquesta tècnica. D'altra banda, la tomografia computeritzada és més útil en el planning de dosificació previ al tractament amb radioteràpia externa.

1.3.2 Estadiatge N.

La indicació de dur a terme l'estadiatge N estaria només reservada per aquells pacients als quals es planteja un tractament amb intenció curativa. Valors elevats de PSA, estadis locals T2b-T3, escassa diferenciació cel·lular i invasió perineural són variables que s'han relacionat amb un risc augmentat de presentar malaltia limfàtica o ganglionar (Pisansky et al. 1996; Stone et al. 1998; Partin et al. 2001). En el cas aïllat d'un pacient, els nivells de PSA per si sols han demostrat ser de poca utilitat a l'hora de predir l'afectació ganglionar. Alguns nomogrames com ara les taules de Partin, poden ser utilitzats per definir un grup de pacients amb un risc baix (<10%) de presentar afectació ganglionar. Aquells malalts amb nivells de PSA menors de 20 ng/ml, estadis T2a o inferiors i amb un score Gleason igual o inferior a 6, poden estalviar-se l'estadiatge N donada la baixa probabilitat de trobar en aquests casos afectació tumoral limfàtica (Partin et al. 2001).

La presència d'un Gleason 4 en les biòpsies per sextants també s'ha utilitzat per definir el risc de presentar afectació ganglionar. Si algun core de la

biòpsia presenta de forma predominant un Gleason 4 o si més de 3 cores presenten (encara que sigui en una petita quantitat) un Gleason 4, el risc de presentar malaltia ganglionar ascendeix al 20-45%. Per la resta de pacients, el risc és del 2.5%, reforçant aquest resultat el fet de que l'estadiatge N no és necessari en alguns grups de pacients seleccionats (Haese et al. 2002).

La tècnica gold-estàndard per realitzar l'estadiatge N és la pràctica d'una limfadenectomia quirúrgica, ja sigui per via oberta o laparoscòpica. Estudis recents en els que s'han dut a terme limfadenectomies extenses, han demostrat que la fossa obturatriu no és sempre la primera estació limfàtica afectada en els pacients amb CaP (Bader et al. 2002; Heidenreich et al. 2002). Tant la tomografia computeritzada com la ressonància magnètica nuclear tenen una sensibilitat baixa (varia entre el 0% i el 70%) a l'hora de detectar afectació ganglionar, i per tant la seva utilitat es considera limitada (May et al. 2001). Tot i així, podem augmentar l'eficàcia de la tomografia computeritzada si hi associem la biòpsia-aspiració amb agulla fina de les adenopaties augmentades de tamany (Van Poppel et al. 1994). Aquells pacients asimptomàtics als que hem diagnosticat recentment un CaP i que presenten uns nivells de PSA inferiors a 20 ng/ml, la probabilitat d'objectivar troballes sospitoses d'afectació ganglionar a la tomografia computeritzada és inferior a l'1% (Huncharek et al. 1996). Per aquest motiu, i donat que l'especificitat de la tomografia computeritzada és alta (93-96%) reservarem la pràctica d'aquesta tècnica per aquells malalts amb un alt risc de presentar afectació ganglionar. De la mateixa manera, reservarem la realització de la limfadenectomia per aquells pacients que presentin un augment de tamany dels ganglis limfàtics a la tomografia computeritzada o que presentin una biòpsia-aspiració dels ganglis positiva

(Wolf et al. 1995). No obstant, un anàlisi retrospectiu recentment publicat aconsella utilitzar amb cautela el tamany de les adenopaties com a variable relacionada amb l'existència d'afectació limfàtica (Tiguert et al. 1999).

En els últims anys s'ha investigat sobre l'ús de tècniques de medicina nuclear i de tomografia per emissió de positrons per tal de millorar el diagnòstic de l'afectació ganglionar. Ambdós mètodes continuen investigant-se, i a data d'avui no en podem recomanar el seu ús rutinari donades les escasses dades de què disposem (Babaian et al. 1994; Effert et al. 1996).

1.3.3 Estadiatge M.

El 85% del pacients que moren de CaP presenten afectació metastàtica de l'esquelet axial (Whitmore 1984). Tant la presència com l'extensió de la malaltia metastàtica òssia reflecteix el pronòstic per a cada individu en particular.

La detecció de nivells elevats de fosfatassa alcalina òssia sol indicar la presència de metàstasis òssies en el 70% dels pacients (Wolff et al. 1999). Podem millorar l'efectivitat clínica apropant-la al 98% quan realitzem la determinació conjunta dels nivells de fosfatassa alcalina òssia i de PSA (Lorente et al. 1996). En aquest estudi prospectiu, l'anàlisi de regressió logística va demostrar que únicament l'extensió de la malaltia metastàtica òssia influïa en els nivells sèrics de fosfatassa alcalina òssia i de PSA. En contrast amb els nivells de PSA, els nivells de fosfatassa alcalina òssia han demostrat la seva relació estadística amb l'extensió de l'afectació òssia metastàtica (Lorente et al. 1999).

La detecció precoç de l'afectació òssia metastàtica ha de posar-nos alerta sobre les complicacions que la destrucció òssia pot ocasionar en aquests pacients. La gammagrafia òssia continua essent la tècnica més sensible per la detecció de metàstasis òssies, essent superior a l'avaluació clínica, a les radiografies òssies i a les determinacions de fosfatassa alcalina òssia (McGregor et al. 1978; O'Donoghue et al. 1978). El millor radiofàrmac per dur a terme la gammagrafia òssia és el tecneci bifosfonat, ja que és el que presenta una millor ratio teixit tou-os (Buell et al. 1982). Basant-se en les troballes de la gammagrafia òssia, Soloway ha descrit un sistema semi-quantitatiu de gradació mitjançant el qual es pot correlacionar la supervivència del malalt amb l'extensió de la malaltia metastàtica òssia objectivada en la gammagrafia (Soloway et al. 1988).

A part de l'os, el CaP pot metastatitzar a qualsevol òrgan. Tot i així els més freqüentment afectats són els ganglis limfàtics, el pulmó, el fetge, el cervell i la pell. L'examen físic, la pràctica d'una radiografia de tòrax, d'una ecografia, d'una tomografia computeritzada o inclús d'una ressonància magnètica nuclear ens poden ser d'utilitat, i estaria plenament justificada en aquells pacients en els quals qualssevol símptoma pugui suggerir l'afectació metastàtica d'algun teixit tou.

Necessitem que es desenvolupin nous marcadors sèrics vàlids i fiables per tal de millorar l'estadiatge pre-tractament dels malalts amb CaP. De moment el nivell de PSA és el millor que tenim. Un nivell de PSA superior a 100 ng/ml fou considerat per si sol com l'indicador més important de malaltia metastàtica, amb un valor predictiu positiu del 100% (Rana et al. 1992). Aquest fet ha implicat que hagi disminuït el nombre de pacients amb CaP recentment

diagnosticat que requereixin de la realització d'una gammagrafia òssia. Només en rares i comptades ocasions s'han descrit casos de malalts amb nivells baixos de PSA que presentaven afectació òssia metastàtica. La correlació entre els nivells de PSA i les troballes de la gammagrafia òssia en malalts amb CaP recentment diagnosticat que encara no han iniciat tractament ha estat motiu d'estudi per d'altres autors (Chybowski et al. 1991; Kemp et al. 1997; Lee et al. 2000). Les troballes d'aquests estudis suggereixen que la pràctica d'una gammagrafia òssia seria innecessària en aquells malalts asimptomàtics amb tumors ben o moderadament ben diferenciats que presenten nivells de PSA inferiors a 20 ng/ml. Contràriament, en aquells pacients amb tumors mal diferenciats i amb malaltia localment avançada es recomana la realització d'una gammagrafia òssia independentment del valor de PSA sèric (Wolff et al. 1998; Bruwer et al. 1999).

1.4 TRACTAMENT DEL CÀNCER DE PRÒSTATA.

L'objectiu del tractament del CaP hauria d'estar orientat principalment a millorar la supervivència del malalt tenint en compte la qualitat de vida que aquest tindrà el temps que visqui, més que a millorar la supervivència del pacient a qualsevol preu (Kattan et al. 1997).

L'elecció del tractament s'hauria de realitzar en base a l'expectativa de vida del malalt (edat, comorbiditat), característiques del tumor (estadi, score de Gleason, valor de PSA i resultat de les biòpsies prostàtiques), i efectivitat i efectes secundaris dels diversos tractaments en mans del metge que tractarà al malalt; tot això sense oblidar també les preferències i l'opinió de cada pacient.

Per tal d'ajudar-nos a escollir el tractament idoni per cada pacient considerat individualment, hem de ser capaços de poder valorar el risc del malalt: pot progressar i metastatitzar la malaltia en els següents anys? Quina probabilitat d'èxit tenim si tractem al pacient? Quins són els riscos i complicacions de cada tractament? Mentre que alguns tumors petits i ben diferenciats progressaran lentament amb el temps, molts tumors detectats clínicament poden créixer localment (Adolfsson 1993), metastatitzar (Chodak et al. 1994) o eventualment provocar la mort del pacient (Albertsen et al. 1998).

Tenint en compte l'estadi clínic, el nivell de PSA sèric i l'score de Gleason de la biòpsia prostàtica, podem classificar als malalts en grups de risc (Taula 4). Podriem definir als malalts amb baix risc, com aquells que presenten > 80% de probabilitats d'estar lliures de recurrència de la malaltia després del tractament, els de risc intermig com aquells que presenten unes probabilitats entre el 50-80%, els d'alt risc amb unes probabilitats entre el 15-50% i els de molt alt risc

amb unes probabilitats < 15% d'estar lliures de recurrència després del tractament.

Taula 4. Estimació del risc de recurrència tumoral per càncer de pròstata clínicament localitzat i clínicament localment avançat.

Risk Group	T Stage	Gleason	PSA	Biopsy Findings
Low	1a or 1c and -	2-5 and -	<10 and -	Unilateral <50 %
Intermediate	As above or 1b, 2a	As above or 6, 3+4 = 7	As above <10	Bilateral, <50%
High	As above or 2b, 3a, 3 b	As above or ≥ 4+3	As above or ≥10	As above or >50 %, perineural, ductal
Very High	As above or 4	As above or ≥8	As above or > 20	As above or lymphovascular, neuroendocrine

1.4.1 Prostatectomia radical.

La prostatectomia radical és el tractament quirúrgic del CaP, i consisteix en l'extirpació de tota la glàndula compresa entre la uretra i la bufeta incloent l'exèresi de les vesícules seminals. La via d'abordatge sol ser retropúbica tot i que també es pot dur a terme la via d'abordatge perineal. La prostatectomia radical laparoscòpica ha anat guanyant adeptes en els últims anys, i avui en dia són molts els centres que la duen a terme (Abbou et al. 2000; Rassweiler et al. 2001).

La prostatovesicuclectomia radical fou realitzada per primera vegada a principis del segle XX per Young, qui va utilitzar una via d'abordatge perineal. La via d'abordatge retropúbica fou descrita per Memmelaar i Millin anys després. Més recentment, Walsh i Donker a l'any 1982, van descriure

l'anatomia del complexe venós dorsal i dels feixos neurovasculars (Walsh et al. 1982) millorant de forma ostensible tant el sagnat com les taxes d'impotència i d'incontinència postoperatòria dels malalts.

Avui en dia la prostatectomia radical és l'únic tractament pel CaP localitzat que ha demostrat en un estudi prospectiu i randomitzat, un benefici en la supervivència càncer-específica dels malalts si la comparem amb la conducta expectant o conservadora (Holmberg et al. 2002). La millora de la tècnica quirúrgica i l'experiència dels cirurgians han millorat les taxes de curació i han disminuït les complicacions intraoperatòries i la morbiditat postoperatòria (Lepor et al. 2001; Maffezzini et al. 2003).

En aquells pacients amb CaP localitzat i amb una esperança de vida superior als 10 anys, l'objectiu de la prostatectomia radical (sigui quin sigui l'abordatge) ha de ser l'erradicació de la malaltia. D'altra banda cada cop són més els qui pensen que no es pot instaurar un límit d'edat a partir del qual no es pugui considerar al pacient com a tributari de ser sotmès a una prostatectomia radical (Corral et al. 1994). No obstant hem de destacar que la comorbilitat de la cirurgia augmenta amb l'edat del pacient, i que això condiciona un descens de la probabilitat de morir per CaP localitzat en aquells homes majors de 70 anys (Albertsen et al. 1998).

1.4.1.1 Càncer de pròstata estadi T1a-T1b.

L'estadi T1a del CaP es defineix com la troballa incidental de càncer en menys del 5% del teixit ressecat (ja sigui mitjançant una ressecció transuretral (RTU) de pròstata o mitjançant una adenomectomia retropúbica), mentre que

l'estadi T1b es defineix com la troballa incidental de càncer en més del 5% del teixit ressecat o bé quan el tumor és pobrament diferenciat. Malgrat que el risc de progressió de la malaltia en aquells casos amb estadi T1a no tractats és del 5% als 5 anys, aquests tumors poden progressar en el 50% de casos als 10-13 anys (Lowe et al. 1988). Per tant, el risc de que la malaltia progressi, sobretot en aquells casos amb un score Gleason alt, és real en aquells pacients joves amb una expectativa de vida superior als 15 anys.

Contràriament, s'espera que la majoria de pacients amb estadi T1b presentin progressió de la malaltia als 5 anys, i per tant es sol oferir un tractament agressiu en aquests casos (Lowe et al. 1988). És per tant important diferenciar bé els casos amb estadi T1a dels T1b, aconsellant-se la pràctica sistemàtica de biòpsies prostàtiques en el remanent prostàtic als 3 mesos de la cirurgia. Aquells pacients amb estadi T1b amb una esperança de vida superior als 10 anys són candidats a prostatectomia radical. Aquesta, tot i així, pot esdevenir difícil després d'una RTU de pròstata, situació en la qual sovint queda molt poc teixit prostàtic remanent (Elgamal et al. 1997). En aquests casos, una bona alternativa terapèutica pot ser el tractament amb radioteràpia externa.

1.4.1.2. Càncer de pròstata estadi T1c.

Els malalts amb tumor clínicament no detectable que es diagnostiquen d'un CaP per biòpsia prostàtica arrel d'una elevació del PSA, s'han convertit en el grup més representatiu dins del global de malalts que es sotmeten avui en dia a una prostatectomia radical. En cada cas particular, és molt difícil

diferenciar aquells casos clínicament insignificants d'aquells que poden amenaçar la vida del pacient. Hi ha molts estudis que recalquen el fet que els tumors detectats per augment de PSA són clínicament significatius, recomanant que siguin tractats, ja que fins a un 30% dels tumors T1c són en realitat tumors localment avançats (Elgamal et al. 1997). El percentatge de tumors clínicament insignificants detectats per una elevació de PSA varia entre l'11% i el 16% (Oesterling et al. 1993; Epstein et al. 1994).

El principal problema com hem comentat anteriorment és com poder identificar en el moment de la biòpsia, aquells casos que no requeriran ser sotmesos a una prostatectomia radical una vegada objectivem que són clínicament insignificants en l'anàlisi histològic definitiu de la glàndula extirpada. Tant les troballes de la biòpsia amb agulla com la fracció de PSA lliure ens poden ajudar a identificar aquells casos amb malaltia clínicament insignificant (Epstein et al. 1998). Les taules de Partin, actualitzades l'any 2001, poden també ser-nos de molta utilitat a l'hora d'intentar determinar l'estadi patològic final amb l'objectiu de seleccionar millor aquells malalts candidats a tractament quirúrgic (Partin et al. 2001). Alguns autors han proposat incloure informació sobre les biòpsies com ara el nombre de cores o el percentatge de cores envaïts per tal de millorar aquesta predicció (D'Amico et al. 2000). Quan només un o pocs cores presenten invasió tumoral i el percentatge d'invasió en un core és limitat, la probabilitat de trobar un càncer clínicament insignificant és més alta, sobretot en aquells casos amb scores Gleason baixos (Epstein et al. 2000). Semblaria raonable proposar un seguiment d'aquells malalts els tumors dels quals pensem que són insignificants. Tot i així, generalment la majoria d'autors són partidaris de recomanar la pràctica d'una prostatectomia radical a

aquells pacients amb estadi T1c, donat que la majoria d'aquests pacients presentaran tumors clínicament significants.

1.4.1.3 Càncer de pròstata estadi T2.

La prostatectomia radical és un dels tractaments estàndard recomanats per aquells pacients amb un CaP en estadi T2 i amb una esperança de vida superior als 10 anys. El pronòstic és excel·lent en aquells casos en què observem que la malaltia està confinada a la pròstata un cop realitzem l'examen anatomopatològic (Gibbons 1988; Pound et al. 1997). Malgrat que la majoria de tumors pobrament diferenciats s'estenen més enllà de la pròstata, aquells pacients amb tumors d'alt grau però organoconfinats en l'examen anatomopatològic continuen tenint un bon pronòstic després de ser sotmesos a una prostatectomia radical (Ohori et al. 1994).

Quan el tumor es palpa o s'objectiva en les proves d'imatge, i està clínicament confinat a la pròstata, podem esperar que es produeixi una progressió de la malaltia en un percentatge elevat dels pacients amb supervivències llargues. El temps mitjà de progressió per un tumor T2 no tractat s'estima que és de 6 a 10 anys. Aquells pacients amb malaltia en estadi T2a haurien de ser tractats amb prostatectomia radical, ja que el 35-55% d'ells presentaran progressió de la malaltia als 5 anys si no reben cap tractament. D'altra banda més del 70% dels pacients amb estadi T2b i T2c (malaltia encara confinada a la pròstata però afectant més de la meitat d'un lòbul o ambdós lòbuls) presentaran progressió de la malaltia als 5 anys si no es tracten (Graversen et al. 1990). Aquestes dades s'han confirmat mitjançant un estudi

randomitzat en el que es comparava la prostatectomia radical amb la conducta expectant en una àmplia mostra de pacients. En aquest estudi, la majoria de pacients presentaven un estadi T2, i aquells que eren tractats amb prostatectomia radical presentaven una reducció important de la mortalitat càncer-específica en comparació amb el grup de malalts sotmesos a conducta expectant (Holmberg et al. 2002).

La prostatectomia radical es considera una opció terapèutica excel·lent per aquells pacients joves i sans amb CaP localitzat; si el tractament el duu a terme un cirurgià experimentat, la subseqüent qualitat de vida del malalt un cop intervingut hauríem d'esperar que fos òptima. Recentment hem conegut que aquells cirurgians que tenen més volum de cirurgies realitzades a les seves espatlles presenten menys índex de marges positius. Això implica que prestant una major atenció als detalls quirúrgics, i ajustant aquests últims a les característiques de cada tumor, podem disminuir l'índex de marges positius i millorar el control del càncer amb la prostatectomia radical (Eastham et al. 2003). Tot i això, en pacients anyosos o amb comorbilitats associades, hem de considerar que el tractament amb radioteràpia externa podria ser una opció terapèutica igual de bona o millor que la prostatectomia radical (Walsh 2002).

1.4.1.4 Càncer de pròstata estadi T3.

L'estadi T3a es defineix com la perforació de la càpsula prostàtica per part del tumor, mentre que en l'estadi T3b el tumor envaeix les vesícules seminals. En un temps passat, fins al 40% de malalts que es diagnosticaven de CaP presentaven en el moment del diagnòstic malaltia localment avançada.

Aquest percentatge ha disminuït en l'actualitat, però el maneig d'aquests pacients continua essent discutit. La prostatectomia radical sovint comporta una extirpació incompleta de la malaltia en aquests casos. Hem de tenir en compte que a diferència dels tumors organoconfinats, els tumors localment avançats solen comportar una major morbiditat i un risc substancialment elevat de recurrència local. En la majoria de pacients la malaltia progressarà de forma sistemàtica. S'ha qüestionat si aquells pacients amb estadi T3 haurien de ser candidats a cirurgia radical o no. Disposem de pocs estudis que parlin dels resultats de la prostatectomia radical en aquest grup de pacients (Lerner et al. 1995; Gerber et al. 1997; Van Poppel et al. 2000; Powell et al. 2002).

El tractament quirúrgic en els casos d'estadi T3 té sovint resultats decepcionants, bé perquè els malalts tenen un alt risc de presentar marges positius o bé per l'existència o aparició precoç de malaltia metastàtica ganglionar o a distància (Fallon et al. 1990; Boccon-Gibod et al. 2003). Això ha comportat que el tractament combinat amb radioteràpia i hormonoteràpia hagi guanyat adeptes en aquests casos. Malgrat tot però, no s'ha demostrat encara que aquesta combinació de tractament tingui uns resultats millors que la prostatectomia radical. Un estudi randomitzat que comparava el tractament amb radioteràpia amb o sense hormonoteràpia associada, va mostrar un clar avantatge a favor del tractament combinat, però no va mostrar superioritat respecte al tractament quirúrgic (Bolla et al. 2002).

Davant l'absència d'assajos clínics randomitzats que comparin les diferents opcions terapèutiques en aquests pacients, només podem utilitzar la informació d'estudis uni o multicèntrics per tal de definir el paper de la prostatectomia radical en aquesta situació. La majoria d'estudis han demostrat

que al voltant d'un 15% de tots els tumors en estadi T3 estaven sobreestadiats (cT3, pT2), mentre que tan sols un 8% estaven infraestadiats (cT3, pT4) (Lerner et al. 1995). Òbviament aquells pacients sobreestadiats presentaven bones evolucions clíniques, mentre que la majoria de pacients amb estadi pT3b presentaven progressió precoç de la malaltia.

Els casos amb estadi clínic T3, presenten una supervivència global lliure de progressió bioquímica del 20% als 5 anys. En aquests casos l'score Gleason té una influència importantíssima en la progressió (Ohori et al. 1994), però hem de tenir en compte que no sempre existeix una correlació fiable entre l'score Gleason de la biòpsia i l'score Gleason de la peça quirúrgica. D'altra banda, la invasió de les vesícules seminals, l'afectació metastàtica ganglionar, els marges quirúrgics positius i els valors alts de PSA són factors pronòstics independents de supervivència lliure de progressió bioquímica. Alguns autors han demostrat que la indicació de prostatectomia radical en pacients amb estadi T3 i amb valors de PSA inferiors a 10 ng/ml, pot aconseguir supervivències lliures de progressió bioquímica superiors al 60% als 5 anys (Van Poppel et al. 2000).

La cirurgia s'ha de considerar doncs com una opció terapèutica per alguns pacients amb estadi T3. Es poden beneficiar del tractament quirúrgic aquells malalts sobreestadiats clínicament, així com també els malalts amb estadis T3a reals. El problema continua essent la selecció prèvia a la cirurgia d'aquells pacients sense malaltia limfàtica i sense invasió de les vesícules seminals. Alguns nomogrames que inclouen els valors de PSA, l'estadi clínic i l'score Gleason poden ser-nos útils a l'hora de predir l'estadi patològic de la malaltia (Partin et al. 2001). També ens poden ajudar a seleccionar o rebutjar

els candidats a cirurgia radical la troballa d'adenopaties anòmales en la tomografia computeritzada o l'estudi de les vesícules seminals amb ressonància magnètica nuclear, així com la pràctica de biòpsies específicament dirigides dels ganglis limfàtics o de les vesícules seminals (Van Poppel et al. 1994).

La prostatectomia radical en els casos amb estadi T3, requereix una experiència quirúrgica suficient per tal de mantenir una morbiditat acceptable. L'experiència del cirurgià és fonamental per tal de garantir la mínima morbiditat operatòria i els millors resultats funcionals en aquests pacients.

1.4.1.5 Càncer de pròstata amb afectació limfàtica.

La indicació de la prostatectomia radical en tots els estadis anteriorment exposats es realitza donant per suposada l'absència d'afectació limfàtica. La majoria de malalts amb afectació ganglionar (N+) presentaran en poc temps malaltia disseminada sistèmica. No obstant s'han descrit supervivències càncer-específiques del 80% als 10 anys en malalts tractats amb prostatectomia radical i hormonoteràpia de forma simultània (Ghavamian et al. 1999). S'han qüestionat aquests resultats, ja que amb la utilització exclusiva de tractament hormonal es podrien obtenir els mateixos resultats.

La majoria d'uròlegs són contraris a indicar la prostatectomia radical en malalts amb afectació limfàtica coneguda, i estan d'acord en aturar la cirurgia si la biòpsia per congelació d'un gangli mostra invasió tumoral. Hem de destacar no obstant que en ocasions l'estudi anatomopatològic que es duu a terme després de la cirurgia radical pot mostrar invasió microscòpica dels ganglis

limfàtics. La incidència de progressió tumoral és menor en aquells malalts que presenten menys ganglis envaïts i en aquells que només presenten invasió ganglionar microscòpica.

Aquells malalts que presenten malaltia limfàtica en l'estudi anatomopatològic posterior a la cirurgia radical haurien de rebre tractament hormonal, tenint en compte la relació entre els beneficis i els efectes secundaris d'aquest tractament a llarg plaç. Per aquest motiu s'ha proposat el seguiment d'aquests pacients amb PSA, i iniciar el tractament hormonal quan objectivem que aquest comença a elevar-se.

Recentment han sorgit estudis que recomanen ampliar la limfadenectomia a les àrees ilíaqües externes i internes així com a l'àrea dels ganglis presacres (Bader et al. 2002; Heidenreich et al. 2002). Hem de tenir en compte que aquests estudis no s'han dut a terme d'una manera prospectiva ni randomitzada. Avui en dia es posa cada vegada més en dubte la utilitat de realitzar una limfadenectomia limitada amb objectius d'estadiatge i sense cap benefici terapèutic.

1.4.2 Complicacions i resultats funcionals de la prostatectomia radical.

Les complicacions postoperatòries de la prostatectomia radical són variades. La taxa de mortalitat operatòria es situa entre el 0-1.5% (Davidson et al. 1996), la incidència de fístules urinàries es situa al voltant del 1.2-4% (Hautmann et al. 1994), i la persistència de la incontinència urinària passat un any del tractament quirúrgic es situa al voltant del 7.7% (Murphy et al. 1994).

Els problemes de disfunció erèctil són freqüents en pràcticament tots els malalts, si bé les tècniques amb conservació de feixos neurovasculars poden aplicar-se en malalts amb estadis inicials de la malaltia (Walsh et al. 1994). Hem de seleccionar amb molta cura els malalts candidats a tècniques de preservació de feixos neurovasculars, ja que poden presentar un major risc de recurrència local. S'han proposat algoritmes per intentar disminuir la incidència de marges positius en els casos sotmesos a prostatectomia radical amb tècnica de preservació (Shah et al. 2003). Els malalts que presenten tumors escassament diferenciats, amb extensió tumoral apical o amb malaltia palpable intraoperatòria, no són bons candidats per a preservació de feixos neurovasculars (Huland et al. 1994; Sokoloff et al. 2001; Noldus et al. 2002). Alguns autors han descrit la pràctica de conservació unilateral dels feixos neurovasculars, essent segura des d'un punt de vista oncològic (Van der Aa et al. 2003).

1.4.3 Radioteràpia.

En l'actualitat no disposem d'estudis que comparin la prostatectomia radical amb la radioteràpia externa o amb la braquiteràpia en els casos de CaP localitzat, per tant es segueix el consens establert l'any 1988 per l'Institut Nacional de Salut Americà (1988) en el que s'estableix que el tractament amb radioteràpia ofereix els mateixos resultats de supervivència a llarg termini que la cirurgia, tenint en compte a més que el tractament amb radioteràpia ofereix una qualitat de vida com a mínim tant bona com l'oferida per la prostatectomia radical (Fowler et al. 1996). En els últims anys s'han desenvolupat noves

tècniques de radioteràpia amb la intenció d'optimitzar la dosi rebuda pel teixit diana disminuint la radiació rebuda pels teixits veïns i per tant disminuint els efectes secundaris. Són molts els centres que en l'actualitat ja disposen de la radioteràpia conformada en 3 dimensions (3D-CRT), i alguns centres comencen també a disposar d'una forma millorada d'aquesta última que és la radioteràpia d'intensitat modulada (IMRT). D'aquesta manera, el tractament amb radioteràpia amb escalada de dosis i la possibilitat d'aconseguir corbes concaves d'isodosi s'han convertit avui en dia en una realitat existent en molts centres.

1.4.3.1 Càncer de pròstata localitzat. Estadi T1-T2c N0 M0.

Els pacients del grup de baix risc (estadi T1a-T2a, N0 M0, amb score de Gleason inferior o igual a 6 i amb valors de PSA inferiors a 10 ng/ml), poden sotmetre's a radioteràpia externa rebent una dosi de 70-72 Gy, ja que el resultat és similar a l'obtingut amb escalada de dosis (Hanks et al. 1998).

Diversos estudis han mostrat que l'escalada de dosis té un impacte significatiu sobre la supervivència als 5 anys sense recidiva bioquímica, especialment en els pacients classificats com a cT1c-T3, amb dosis que varien de 76 a 81 Gy (Leibel et al. 1994; Hanks et al. 1998; Zelefsky et al. 1998). Aquest és el motiu pel qual els pacients del grup de risc intermig (estadi T2b o PSA entre 10-20 ng/ml, o amb score Gleason de 7) poden beneficiar-se de l'escalada de dosis, tal i com van mostrar dos estudis randomitzats. El MD Anderson Cancer Center va dur a terme un estudi randomitzat on es comparava la 3D-CRT a 78 Gy amb la radioteràpia convencional a 70 Gy en

305 pacients amb estadi T1-T3 amb valors de PSA pre-tractament superiors a 10 ng/ml (mitja de seguiment de 40 mesos). Es va objectivar un 75% d'evolució lliure de malaltia als 5 anys en el grup de pacients que van rebre 78 Gy, en comparació amb un 47% en el grup que va rebre 70 Gy ($p=0.01$) (Pollack et al. 2000). Els resultats d'aquest estudi han estat confirmats per un altre treball que avaluava 393 pacients amb estadi T1b-T2b, el 75% dels quals presentava un score Gleason igual i inferior a 6 i un valor de PSA inferior a 15 ng/ml. Aquests pacients es van randomitzar a rebre una dosi inicial i única sobre la pròstata o bé a rebre escalada de dosis. Amb un seguiment de 4 anys, es va objectivar un descens significatiu de la recurrència bioquímica als 5 anys ($p=0.00001$) a favor d'aquells pacients que havien rebut una dosi superior (79.2 Gy) versus aquells que havien rebut la dosi convencional de 70.2 Gy. A la pràctica clínica diària, no s'ha arribat a un acord sobre el nivell que s'ha d'assolir amb l'escalada de dosis si bé una dosi de 78 Gy és considerada com a vàlida per molts autors.

En el cas dels pacients del grup d'alt risc (estadi T2c o score Gleason major de 7 o valor de PSA superior a 20 ng/ml), sembla que el tractament amb radioteràpia externa millora la supervivència lliure de progressió bioquímica als 5 anys (Pollack et al. 2000), tot i que es mostra insuficient per cobrir el risc de recidiva més enllà de l'àrea pèlvica. Diversos estudis intenten valorar el paper de l'escalada de dosis amb o sense tractament hormonal adjuvant en aquest casos:

- El MRC amb tractament hormonal neoadjuvant comparant la radioteràpia convencional amb 64 Gy amb la radioteràpia radical conformada a altes dosis (74 Gy).

- La “Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer” (FNCLCC) comparant la dosi de 70 amb la de 80 Gy sense tractament hormonal associat (Beckendorf et al. 2004).
- La “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) comparant la estratificació de dosis (70, 74 i 78 Gy) amb i sense tractament hormonal concomitant.

D'Amico va dur a terme un estudi prospectiu i randomitzat que va incloure 206 pacients amb valors de PSA superiors a 10 ng/ml (valor màxim 40 ng/ml), un score Gleason igual o superior a 7 o amb evidència radiològica d'extensió extraprostàtica. L'estudi va comparar l'ús de 3D-CRT sola o en combinació amb 6 mesos de tractament hormonal. Amb un seguiment de 4.5 anys, els pacients que s'havien randomitzat a rebre 3D-CRT i tractament hormonal mostraven un índex de supervivència significativament superior ($p=0.04$), una menor mortalitat específica per CaP ($p=0.02$) i un índex de supervivència lliure de tractament hormonal de rescat superior ($p=0.002$) (D'Amico et al. 2004).

1.4.3.2 Tractament amb radioteràpia postoperatòria immediata en els tumors amb estadi patològic T3 N0 M0.

L'extensió extracapsular s'associa amb un alt risc de recurrència local, que pot arribar a ser del 30% (Hanks 1988). Anàlisis multifactorials han demostrat que les variables predictores de recidiva bioquímica són: el nivell de PSA, l'score Gleason de la peça quirúrgica i el fet de presentar marges positius (Kupelian et al. 1997). Només un estudi prospectiu i randomitzat ha investigat el

paper de la radioteràpia postoperatòria immediata; l'estudi 22911 de la EORTC va comparar en pacients amb estadi patològic T3 N0 després de prostatectomia radical retropúbica la radioteràpia postoperatòria immediata a dosis de 60 Gy amb la radioteràpia diferida fins a la recidiva local amb dosis de 70 Gy. La radioteràpia postoperatòria immediata fou ben tolerada, objectivant-se una milloria significativa de la supervivència clínica i biològica als 5 anys: 72.2% versus 51.8% (Van Cangh et al. 1998; Bolla et al. 2002).

En pacients amb estadi T1-T2 N0 (o T3 amb determinats factors pronòstics) o amb estadi pT3 pN0 amb un alt risc de recidiva local després d'una prostatectomia radical degut a disrupció de la càpsula, a marges positius i/o a invasió de les vesícules seminals, i que presenten un PSA inferior a 0.1 ng/ml un mes després del tractament quirúrgic, hem de recomanar:

- Radioteràpia immediata un cop recuperada la funció miccional o urinària.
- O, monitorització clínica i biològica seguida de radioteràpia de rescat, quan el PSA assoleix valors superiors a 0.5 ng/ml (Cox et al. 1999). En aquells casos que s'espera a assolir el valor de PSA de 1.0 ng/ml, sembla ser que la possibilitat de control local de la malaltia és inferior (Wilder et al. 2000).

1.4.3.3 Tractament amb radioteràpia del càncer de pròstata localment avançat, estadi T3-T4 N0 M0, T1-T4 N1 M0.

En els pacients amb CaP localment avançat, i especialment en aquells amb risc de malaltia limfàtica, el tractament amb radioteràpia aïllada ha mostrat

resultats decebedors (Bagshaw et al. 1988). Per aquest motiu, i donada l'hormonodependència del CaP, el tractament amb supressió androgènica (SA) s'ha combinat amb la radioteràpia externa amb dos objectius:

- Reduir el risc de metastàsis a distància, "esterilitzant" de forma potencial les micrometàstasis ja presents en el moment del diagnòstic.
- Reduir el risc de recurrència local a través de l'inducció d'apoptosi cel·lular (efecte combinat amb la radioteràpia) (Joon et al. 1997; Zietman et al. 1997).

Nombrosos estudis han analitzat la combinació de radioteràpia i tractament hormonal.

1.4.3.3.1 Tractament hormonal neoadjuvant.

L'estudi 86-10 de la RTOG, va incloure 471 malalts amb estadi T2-T4 N0-Nx M0. El tractament amb SA es va iniciar 2 mesos abans de la irradiació, i es va mantenir durant el tractament amb radioteràpia. També es va administrar en aquells casos de recidiva en el braç control de l'estudi. El tractament hormonal consistia en l'administració de Flutamida 250 mg, 3 cops al dia i Acetat de goserelina 3.6 mg subcutani, cada 4 setmanes. El volum diana pèlvic va rebre una dosi de 45 Gy, mentre que el volum diana prostàtic en va rebre 20-25 Gy. Als 8 anys de seguiment, els casos que havien rebut SA presentaven millor control local de la malaltia (42% versus 30%, $p=0.016$), millor supervivència lliure de malaltia (33% versus 21%, $p=0.004$) i millor supervivència lliure de recidiva bioquímica (PSA<1.5 ng/ml, 24% versus 10%,

$p < 0.0001$). Els pacients que presentaven un score Gleason entre 2 i 6 mostraven també una major supervivència (70% versus 52%, $p = 0.015$) (Pilepich et al. 2001).

1.4.3.3.2 Tractament hormonal concomitant i adjuvant.

L'estudi 22863 de la EORTC va reclutar 415 malalts amb CaP en estadi T1-T4 N0 M0, i va comparar la radioteràpia amb SA adjuvant amb la radioteràpia aïllada. Es va permetre l'ús de SA en aquells casos amb recidiva de la malaltia. Un 82% del pacients foren catalogats com a T3, un 10% com a T4 i el 89% com a N0 en el moment del diagnòstic. El tractament hormonal va consistir en Acetat de ciproterona 50 mg, 3 cops al dia durant 1 mes, començant el tractament 1 setmana abans d'iniciar la radioteràpia, i s'associava a Acetat de goserelina 3.6 mg, cada 4 setmanes durant 3 anys, administrant-se la primera injecció el dia que es començava el tractament amb radioteràpia.

El volum diana pèlvic va rebre 50 Gy, mentre que el volum diana prostàtic en va rebre 20 Gy. Amb un seguiment mig de 66 mesos, s'objectivava que el tractament combinat ofería millors resultats en concepte de supervivència (78% versus 62%, $p = 0.001$), i de supervivència lliure de recidiva clínica (78% versus 40%, $p < 0.001$) (Bolla et al. 2002). La incidència acumulada de recidiva locorregional als 5 anys era d'1.7% versus 16.4% en el braç que únicament rebia radioteràpia ($p < 0.0001$), mentre que la supervivència sense recidiva clínica o biològica (PSA nadir d'1.5 ng/ml) fou del 81% en el braç de tractament combinat comparada amb un 43% en el braç de radioteràpia aïllada ($p < 0.001$).

1.4.3.3.3 Tractament hormonal adjuvant.

L'estudi 85-31 de la RTOG va reclutar 977 pacients amb estadi T3-T4 N0-N1 M0 o amb estadi pT3 després de prostatectomia radical. La SA es va iniciar a la última setmana del tractament amb radioteràpia i es va continuar fins a la recidiva (Grup I), o bé es va iniciar al diagnosticar la recidiva (Grup II). El 15% dels pacients del grup I i el 29% dels pacients del grup II havien estat sotmesos a prostatectomia radical, mentre que el 14% dels pacients del grup I i el 26% del grup II eren pN1. Es va administrar com a tractament hormonal Acetat de goserelina 3.6 mg, cada 4 setmanes. La dosi d'irradiació a la pelvis fou de 45 Gy, mentre que es van administrar 20-25 Gy al llit prostàtic. Els pacients amb estadi pT3 van rebre 60-65 Gy. Amb una mitja de seguiment de 7.3 anys, el tractament amb SA adjuvant va mostrar una major supervivència global estadísticament significativa tant als 5 com als 10 anys; 76% versus 71%, i 53% versus 38% respectivament. A més, 95 dels 173 malalts amb estadi pN1 que van rebre radioteràpia pèlvica associada a SA immediata, presentaven una millor supervivència lliure de recidiva bioquímica als 5 anys (PSA <1.5 ng/ml) que aquells pacients que van iniciar la SA més tard ($p=0.0001$) (Lawton et al. 1997).

1.4.3.3.4 Tractament hormonal neoadjuvant, concomitant i adjuvant.

L'estudi 92-02 de la RTOG es va tancar al 1995 després de reclutar 1554 pacients. Els pacients que rebien tractament hormonal prolongat (abans, durant i fins a 2 anys després de la radioteràpia), mostraven millories

significatives que els pacients que rebien la modalitat curta de tractament hormonal (2 mesos abans i durant la radioteràpia) en termes de control actuarial lliure de recidiva bioquímica, recidiva metastàtica a distància, control local i supervivència lliure de malaltia. Respecte a la supervivència global als 5 anys, la modalitat de tractament hormonal prolongat va mostrar millors resultats que la curta només en aquells pacients amb tumors amb score Gleason entre 8 i 10 (Hanks et al. 2003).

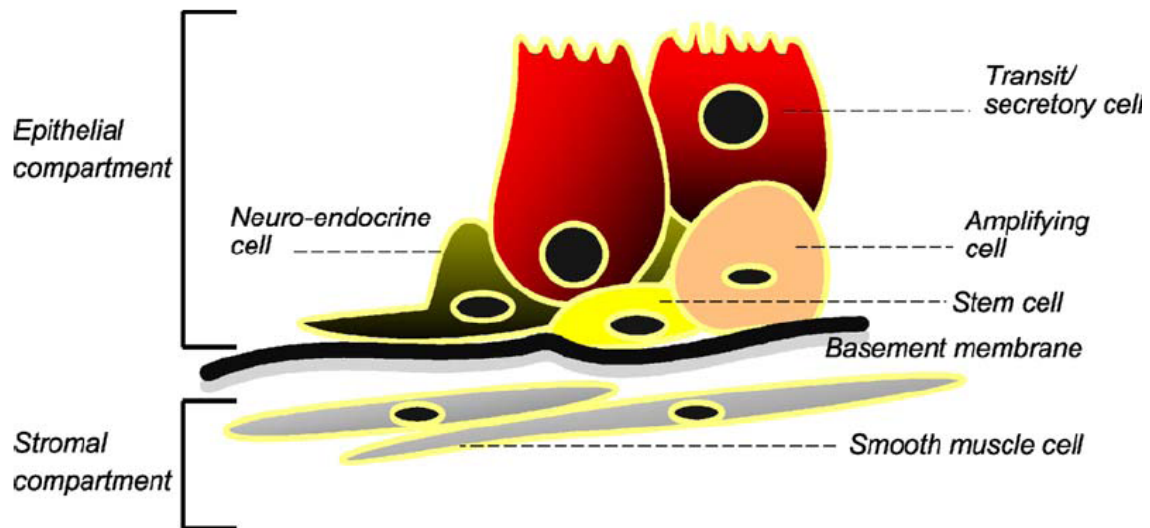
1.5 TRACTAMENT HORMONAL.

A l'any 1941, Huggins i Hodges varen publicar uns estudis que mostraven que el creixement i la supervivència de les cèl·lules prostàtiques estaven íntimament relacionats amb els nivells d'andrògens circulants (Huggins and Hodges 1941, 1972). Des de llavors i fins a l'actualitat, la SA en les seves diferents formes ha estat el tractament sistèmic estàndard d'aquells pacients amb CaP localment avançat o metastàtic. En els últims anys, s'ha objectivat una tendència cap a l'augment de la utilització del tractament hormonal en pacients més joves i amb estadis menys avançats del CaP, així com en la recurrència de la malaltia després de tractament radical. En aquests casos el tractament hormonal s'ha utilitzat tant com a tractament únic, com formant part d'un tractament multimodal (McLeod 2003).

1.5.1 Biologia i morfologia cel·lular de les cèl·lules prostàtiques.

La glàndula prostàtica es caracteritza per presentar una organització complexa de diferents tipus cel·lulars, representats per un compartiment epitelial i un compartiment estromal, que estan separats per una membrana basal ben diferenciada (Figura 1).

Figura 1. La pròstata està formada per un compartiment estromal i un compartiment epitelial, separats per la membrana basal. Extret de Schalken 2005.



El compartiment epitelial de la pròstata està format per dos tipus cel·lulars: les cèl·lules epitelials basals i les cèl·lules epitelials glandulars (secretores) (Schalken et al. 2003). Les cèl·lules neuroendocrines, els macròfags no epitelials i els limfòcits intra-acinars es troben dispersos dins aquest compartiment.

Les cèl·lules glandulars secretores són les més nombroses dins el compartiment epitelial. Aquestes cèl·lules ben diferenciades, estan lligades a les cèl·lules epitelials basals i s'extenen cap al lumen acinar (Schalken et al. 2003). La funció principal d'aquestes cèl·lules exocrines és la secreció de fluid prostàtic que conté PSA, fosfatasa àcida prostàtica específica (PAP) i

prostaglandines cap al lumen glandular. Les cèl·lules secretores tenen una capacitat proliferativa relativament limitada, però presenten un alt índex mitòtic (Schalken et al. 2003). El més important, és que aquestes cèl·lules expressen el receptor androgènic, i per tant la seva viabilitat i la seva capacitat secretora són androgen-dependents (Denmeade et al. 1996).

D'altra banda, seguim sense conèixer quina funció duen a terme les cèl·lules prostàtiques neuroendocrines. Sembla que podrien induir la proliferació de les cèl·lules veïnes mitjançant la secreció paracrina de neuropèptids com la cromogranina A (van Leenders et al. 2001). Les cèl·lules neuroendocrines es caracteritzen generalment per l'absència de receptor androgènic i per la falta d'expressió de PSA. Donada la falta de receptor androgènic, les seves funcions reguladores no estan influenciades pels andrògens circulants i per tant són androgen-independents (Magi-Galluzzi et al. 1996).

La principal funció de les cèl·lules epitelials basals és la síntesi i secreció dels components de la membrana basal. Aquestes cèl·lules no estan molt ben desenvolupades i rarament expressen receptor androgènic (Nakada et al. 1993; Isaacs 1999). La membrana basal de la pròstata conté un nombre escàs de cèl·lules mare poc diferenciades i cèl·lules intermitges entre les cèl·lules mare indiferenciades i les cèl·lules secretores i neuroendocrines ben diferenciades (Nakada et al. 1993; Isaacs 1999; Schalken et al. 2003). Les cèl·lules intermitges presenten un alt índex mitòtic i una moderada capacitat de renovar-se. Són androgen-independents per sobreviure, però depenen dels andrògens per créixer i expandir-se, i per tant són androgen-dependents. Per contra, les

cèl·lules mare tenen una alta capacitat per renovar-se i un baix índex mitòtic, essent androgen-independents per la seva auto-renovació.

1.5.2 Efecte dels andrògens sobre el desenvolupament de les cèl·lules epitelials prostàtiques.

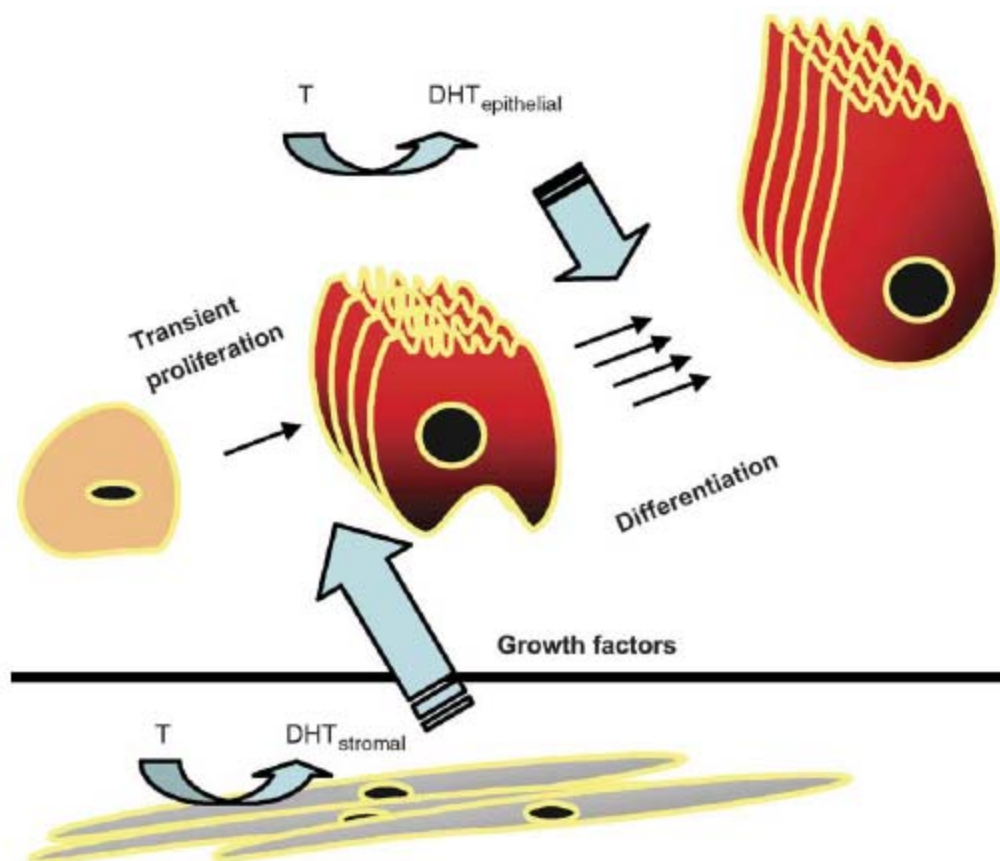
1.5.2.1 Regulació androgènica.

El creixement de la glàndula prostàtica depèn, com la de qualssevol biologia cel·lular, de l'equilibri existent entre la proliferació cel·lular i la mort cel·lular (apoptosi). Si aquests dos components són equivalents, com sol passar en el teixit prostàtic normal, no existeix un creixement net prostàtic. En canvi, en el cas de que l'índex de proliferació cel·lular sigui major que el d'apoptosi, es produeix un creixement continu de la glàndula prostàtica i el nombre de cèl·lules augmenta. En el cas de la pròstata, aquest equilibri entre la proliferació cel·lular i l'apoptosi està regulat pel andrògens (Figura 2).

La testosterona, que és l'androgen circulant més important en sang perifèrica, és produïda principalment a nivell testicular. A nivell de la pròstata, la testosterona es converteix en 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT) mitjançant l'acció d'isoenzims 5-alfa-reductassa. Malgrat que ambdós andrògens són capaços d'unir-se al receptor androgènic, la DHT té una afinitat molt més alta pel receptor androgènic que la testosterona (Bruchovsky et al. 1975; Liao et al. 1976; Krieg et al. 1979). L'efecte directe de la testosterona sobre les cèl·lules epitelials prostàtiques, indueix diferenciació, mentre que l'efecte indirecte de la proliferació és mediat per la producció de factors de creixement per part de

l'estroma prostàtic. Els andrògens també estimulen directament la producció de factor de creixement vascular endotelial (induint per tant l'angiogènesi) tant en el teixit prostàtic normal com en el teixit prostàtic neoplàsic. A la pròstata normal, hi ha un equilibri òptim entre els diferents processos reguladors.

Figura 2. Tant la testosterona (T) com la dihidrotestosterona (DHT) produeixen un efecte directe sobre la diferenciació de les cèl·lules epitelials, i un efecte indirecte sobre la proliferació cel·lular a través de l'alliberament de factors de creixement per part de l'estroma prostàtic. Extret de Schalken 2005.



1.5.2.2 Castració i administració de testosterona.

L'efecte de la testosterona en la cinètica cel·lular s'ha estudiat en rates castrades. Durant la primera setmana després de la castració, aproximadament el 75% de totes les cèl·lules epitelials moren. La castració indueix a nivell de la pròstata l'apoptosi de les cèl·lules epitelials, mentre que pràcticament no existeix proliferació cel·lular.

La readministració de testosterona, inclús al cap d'un any de la castració, provoca una mínima apoptosi i un augment significatiu i important de la proliferació cel·lular (Schalken et al. 2003). La testosterona per tant, és la principal reguladora de la diferenciació, i condueix la morfogènesi epitelial de la pròstata aconseguint en pocs dies la repoblació cel·lular de tota la pròstata.

Quan un home és sotmès a un tractament de deprivació androgènica, els nivells de testosterona disminueixen en pocs dies fins a adquirir nivells que trobaríem en nens de 10 anys (Denmeade et al. 1996). Ja que la supressió d'andrògens condueix a l'apoptosi de totes les cèl·lules androgen-dependents, totes les cèl·lules glandulars secretores patiran apoptosi. Conseqüentment, la pròstata involuciona ràpidament, degut a la pèrdua del compartiment epitelial prostàtic (Denmeade et al. 1996). Ja que només les cèl·lules mare i les cèl·lules mare intermitges són androgen-independents per sobreviure, aquestes es mantenen vives durant la deprivació androgènica, augmentant en número. Tot i així, malgrat que les cèl·lules mare intermitges són androgen-independents per morir, són androgen-dependents per proliferar. Per tant, aquesta sensibilitat androgènica permet la restauració proliferativa del component cel·lular glandular androgen-dependent en el cas que es restauri la circulació i

presència d'andrògens a nivell prostàtic (Isaacs 1999; van Leenders et al. 2001).

1.5.3 Tipus de supressió androgènica.

El tractament estàndard dels pacients amb CaP localment avançat o metastàtic és la SA aconseguida mitjançant la castració quirúrgica practicant una orquiectomia bilateral, o bé química mitjançant l'ús d'agonistes LHRH associats o no a antiandrògens. Donat que clàssicament s'ha considerat a l'orquiectomia bilateral com el "gold standard" per assolir la SA, aquesta s'utilitza per a comparar-la amb d'altres o noves teràpies que busquen aconseguir la supressió d'andrògens.

S'ha demostrat àmpliament l'eficàcia comparable de la castració quirúrgica i de la teràpia amb agonistes LHRH. Diversos assatjos clínics randomitzats (Parmar et al. 1987; Kaisary et al. 1991; Vogelzang et al. 1995; Bruun et al. 1996) han comparat la seguretat i eficàcia de l'orquiectomia i dels agonistes LHRH. Tots aquests estudis mostren que ambdues formes de SA no presenten diferències a l'hora de valorar els índexs de resposta objectius i subjectius, així com tampoc objectiven diferències en els índexs de resposta de testosterona. Seidenfeld va dur a terme un metaanàlisi que va confirmar aquests resultats (Seidenfeld et al. 2000).

1.5.3.1 Castració quirúrgica.

Continua considerant-se com el “gold standard” de la SA, i representa el tipus de SA enfront a la qual es comparen la resta de modalitats de SA.

Consisteix en l'extirpació d'ambdues gònades masculines. És el tipus de SA que aconseguix el descens més ràpid de les xifres de testosterona. Té com a punt a favor el relatiu baix cost econòmic que comporta. Les seves principals complicacions són l'aparició de fogots, la pèrdua de la libido i la impotència. Aquests efectes secundaris són equiparables als que s'obtenen amb els agonistes LHRH, i són deguts a la supressió d'andrògens (McLeod 2003; Loblaw et al. 2004; Miyamoto et al. 2004). El fet que es tracti d'un tractament irreversible associat a l'impacte psicològic que suposa per als pacients, ha motivat que aquesta forma de SA hagi perdut força enfront de la reversibilitat que ofereix la SA amb agonistes LHRH (McLeod 2003; Loblaw et al. 2004).

1.5.3.2 Estrògens.

Els estrògens aconseguixen la SA mitjançant diversos mecanismes: supressió de la secreció de LHRH, inactivació dels andrògens, supressió directa de la funció de les cèl·lules de Leydig i citotoxicitat directa sobre l'epiteli prostàtic (aquesta última s'ha demostrat únicament in-vitro) (Oefelein 2003). Durant molts anys foren l'única alternativa existent a la castració quirúrgica com a via per aconseguir la SA. El seu ús per via oral, freqüentment induïa retenció de fluids, insuficiència cardíaca congestiva, trombosi venosa profunda,

embolismes pulmonars, infart de miocardi i accidents vasculars cerebrals (Carcinoma 1967; Byar 1988). Aquest ventall d'efectes secundaris amb una alta morbimortalitat associat a l'ús dels estrògens va motivar que es considerés a la castració quirúrgica com el "gold standard" en aquells pacients que requerien una supressió dels andrògens circulants.

En els últims anys, diversos grups han objectivat i defensat que els efectes secundaris induïts per l'ús d'estrògens es poden minimitzar si s'administren per via parenteral. Els efectes trombogènics dels estrògens administrats per via oral estan relacionats amb l'efecte de primer pas pel fetge amb la conseqüent sobreproducció de factor VII. L'administració parenteral dels estrògens evita el primer pas hepàtic, disminuint els efectes secundaris cardiovasculars. Hedlund i Henriksson (Hedlund et al. 2000) van objectivar que l'administració parenteral de 240 mg de poliestradiol cada dues setmanes aconseguia una eficàcia i una seguretat cardiovascular comparable a la del bloqueig androgènic complet (BAC) en termes de supervivència global, i amb l'avantatge afegit de ser un tractament força més econòmic. D'altra banda Scherr (Scherr et al. 2002) va objectivar que l'administració d'un mg diari de dietilestilbestrol aconseguia una supressió efectiva de les xifres de testosterona sense produir l'efecte nociu sobre la densitat mineral òssia que s'ha relacionat amb l'ús perllongat d'agonistes LHRH.

1.5.3.3 Agonistes LHRH.

1.5.3.3.1 Per què utilitzem agonistes LHRH?

L'hipotàlam secreta de forma pulsàtil LHRH, també anomenada hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH). Aquest petit pèptid té una vida mitja molt curta degut a la degradació a la que és sotmès per les peptidases, i de fet no necessita una vida mitja més llarga, ja que només ha de ser actiu durant un període curt de temps dins la circulació portal hipofisària. A través d'aquesta circulació, la LHRH viatja a la hipòfisi anterior on s'uneix al seu receptor estimulando la síntesi d'hormona luteinizant (LH) i d'hormona folicle estimulant (FSH). La LH circulando en el torrent sanguini arriba a les cèl·lules intersticials de Leydig a nivell del testicle, on s'uneix amb el seu receptor activant-se mecanismes intracel·lulars que condueixen a la síntesi i alliberació de testosterona. Més del 90% d'aquesta testosterona circula en el torrent sanguini unida a la hormona sexual lligand de globulina (SHBG). Només un petit percentatge (aproximadament un 10%) viatja no unida a la SHBG, i per tant està disponible per produir activació a nivell cel·lular. Si els nivells de testosterona augmenten, ella mateixa mitjançant un efecte feed-back inhibeix l'alliberació de LHRH a nivell de l'hipotàlam així com l'alliberació de LH a nivell de la hipòfisi. Com a resultat d'aquest feed-back, disminueix la síntesi i alliberació de testosterona per part de les cèl·lules de Leydig (Dondi et al. 1994; Chang et al. 1995; Koppan et al. 1999).

La testosterona produïda per les cèl·lules de Leydig es transporta a través del sistema circulatori a d'altres òrgans, entre ells, la pròstata. A nivell de

les cèl·lules prostàtiques, la testosterona és transformada en DHT mitjançant la 5-alfa-reductasa. La DHT té una major afinitat que la testosterona pel receptor androgènic intracel·lular. Després d'unir-se la DHT amb el seu receptor androgènic a nivell del nucli, aquest complex s'uneix al seu corresponent promotor, resultant finalment la síntesi de PSA i de factors de creixement (Dondi et al. 1994; Chang et al. 1995; Koppan et al. 1999).

Les glàndules adrenals són la segona font d'andrògens (sintetitzen aproximadament el 5% del total d'andrògens) de l'organisme. L'hormona adrenocorticotropa (ACTH) estimula les glàndules adrenals per tal que produeixin androstenodiona i dehidroepiandrosterona. Ambdós andrògens són transformats en testosterona a nivell dels teixits perifèrics i de la glàndula prostàtica (Dondi et al. 1994; Chang et al. 1995; Koppan et al. 1999; Labrie et al. 2001).

Quan s'administren per primera vegada, els agonistes LHRH indueixen un augment transitori de LH. Simultàniament es produeix un augment brusc de la concentració plasmàtica de testosterona per sobre dels nivells previs a iniciar el tractament ("flare fenomenon") (Kimura et al. 2001). Passades unes 3 o 4 setmanes es produeix una disminució de la regulació dels receptors LHRH a nivell de l'hipòfisi reduint-se de forma concomitant els nivells de testosterona sèrica (Mahler 1993; Hall et al. 1999; Bublely 2001; Kimura et al. 2001). Hi ha dos factors importants que expliquen aquesta regulació a la baixa dels receptors LHRH: l'administració contínua d'agonistes LHRH comparat amb el model pulsàtil, i segon la sobre-estimulació dels receptors mantenint uns nivells sanguinis d'agonistes LHRH constantment per sobre de 100 pg/ml (Tunn et al. 1998).

1.5.3.3.2 Agonistes LHRH i tipus.

Els agonistes sintètics de LHRH d'alliberació prolongada han estat utilitzats en el tractament del CaP avançat durant més de 20 anys. Schally (Schally et al. 1971) va descobrir i descriure l'estructura de la GnRH l'any 1971. Des de llavors, s'han desenvolupat diversos agonistes LHRH: buserelina, goserelina, leuprolida i triptorelina, els quals s'han convertit actualment en la pedra angular del tractament del CaP avançat. Aquestes formulacions estan disponibles en diferents formes d'administració (subcutània i intramuscular) i gràcies a uns sistemes microcapsulars d'alliberació prolongada es poden administrar amb diferents cadències; des d'un a tres mesos, existint avui en dia formes implantables depot que permeten una administració més espaiada (Gommersall et al. 2002). Cap estudi ha comparat directament els diferents agonistes LHRH, tot i així en una revisió sistemàtica (Seidenfeld et al. 2000) no es van observar diferències en les taxes de supervivència entre les diferents fórmules d'agonistes LHRH.

Els agonistes LHRH són efectius a l'hora de disminuir els nivells de testosterona sèrica (Tolis et al. 1982; Schally 1999). Després de 14-28 dies de la seva administració, els nivells de testosterona sèrica disminueixen per sota de 50 ng/dl (Schally 1999; Limonta et al. 2001). Hem de tenir en compte, però, que després d'iniciar el tractament el 33% dels pacients poden presentar elevacions transitòries dels nivells de testosterona coincidint amb la re-administració de l'agonista LHRH, podent comportar l'aparició de manifestacions agudes com dolor ossi, compressió medul·lar, urèmia, paràlisi o inclòs la mort en malalts amb malaltia metastàtica avançada (Schally 1999).

Aquestes complicacions poden evitar-se amb l'administració prèvia durant uns dies d'un antiandrogen (Kuhn et al. 1989).

Els efectes secundaris descrits amb més freqüència inclouen fogots, disminució de la libido, impotència, astènia, ginecomàstia i nàusees. La majoria d'aquests efectes secundaris són deguts a la supressió d'andrògens (Rizzo et al. 1990; Sharifi et al. 1998; Fowler et al. 2000; Chu et al. 2002; Perez-Marreno et al. 2002). A més l'administració prolongada d'agonistes LHRH s'ha associat també amb l'aparició d'osteoporosi, recomanant-se en aquests pacients aturar l'hàbit tabàquic i el consum d'alcohol, així com realitzar exercici amb regularitat i prendre calci i vitamina D (Peters et al. 2001; Bae et al. 2004).

1.5.3.4 Antiandrògens.

Els antiandrògens competeixen amb la testosterona i la DHT per la unió amb els seus receptors localitzats al nucli de les cèl·lules prostàtiques, induint apoptosi i inhibint el creixement del CaP (Anderson 2003).

Menys d'un 5% dels andrògens circulants provenen de les glàndules adrenals. El fet de bloquejar els receptors androgènics a nivell de la pròstata s'ha considerat com una hipòtesi per a millorar els efectes terapèutics aconseguits amb l'ablació gonadal (Labrie et al. 1988).

Els antiandrògens es classifiquen en dos grups, els esteroïdals (acetat de ciproterona, acetat de megestrol i medroxiprogesterona) i els no esteroïdals (flutamida, nilutamida i bicalutamida). Tots dos tipus competeixen amb els andrògens per la unió amb el seu receptor, però mentre que aquest és l'únic mecanisme d'acció dels antiandrògens no esteroïdals, els esteroïdals tenen

també propietats progestacionals que inhibeixen centralment la hipòfisi. Els antiandrògens no esteroïdals són els més àmpliament acceptats i actualment són el mecanisme d'elecció per bloquejar els andrògens adrenals. De fet els antiandrògens no esteroïdals són preferits ja que quan s'usen en règim de monoteràpia no produeixen una disminució dels nivells de testosterona i per tant no solen disminuir la libido, causar impotència, ni solen produir alteracions de la densitat mineral òssia (Sogani et al. 1984; McLeod et al. 1996).

Els antiandrògens s'han utilitzat com a monoteràpia en pacients que no havien rebut mai tractament hormonal amb la intenció de mantenir la potència sexual. Sembla clar que el seu ús en monoteràpia no es recomana en aquells pacients amb malaltia metastàtica o localment avançada, ja que la supervivència en aquest grup de malalts és menor que quan s'utilitza una SA testicular (Abrahamsson 2001). Tot i això la monoteràpia amb altes dosis d'antiandrògens ha estat i continua essent fruit d'investigacions. Anàlisis precoços d'alguns estudis que estan avui en dia en marxa, han mostrat una reducció en la progressió de la malaltia en pacients amb malaltia precoç no metastàtica (See et al. 2002; Iversen 2006). Malgrat aquestes dades prometedores, encara no disposem de dades sobre la supervivència global.

També s'han utilitzat els antiandrògens de forma combinada amb agonistes LHRH amb la intenció d'evitar l'aparició de símptomes ocasionats per l'augment de les xifres de testosterona que provoquen les primeres administracions d'aquests fàrmacs, o bé amb la intenció d'aconseguir un bloqueig "complet" de l'acció androgènica inhibint els andrògens adrenals que poden ser convertits en DHT.

Els efectes secundaris que manifesten els pacients amb més freqüència són la ginecomàstia, cansament, elevacions sèriques de les xifres de transaminases i problemes gastrointestinals. Aquests últims solen ser els responsables de que es discontinuï l'administració d'antiandrògens (Geller 1995; Schellhammer et al. 1997).

1.5.4 Bloqueig androgènic complet (BAC) versus agonistes LHRH.

El BAC consisteix en utilitzar dues formes de SA. La primera radica en la inhibició de la producció de testosterona (mitjançant la castració quirúrgica o un agonista LHRH), mentre que la segona té la finalitat de bloquejar el receptor androgènic mitjançant l'ús d'un antiandrogen amb l'intenció d'inhibir els efectes dels andrògens adrenals o produïts localment (Denis et al. 1998; Gommersall et al. 2002; Miyamoto et al. 2004; Moul et al. 2004).

Inicialment, els estudis que avaluaven el BAC van obtenir bons resultats. Labrie (Labrie et al. 1982) va objectivar que el BAC amb un agonista LHRH i amb flutamida augmentava el percentatge i la duració de les respostes quan es comparava amb un grup històric de malalts control. En un altre treball publicat per Crawford (Crawford et al. 1989) també s'objectivava un augment de la supervivència de 7 mesos en aquells malalts que rebien BAC.

Estudis més recents no han pogut confirmar que el BAC reporti major benefici que l'ús d'agonistes LHRH sols. El "Prostate Cancer Trialists Collaborative Group" (PCTCG) va publicar un metaanàlisi al 1995 (Maximum 1995) que contenia dades de 22 estudis randomitzats amb un total de 3283 morts en un grup de 5710 pacients amb CaP avançat. Els malalts tractats amb

BAC mostraven una menor morbiditat i una major supervivència als 5 anys, però aquestes diferències no adquirien significació estadística. El mateix grup va publicar 5 anys més tard una actualització del seguiment, incloent 5 estudis nous i més pacients (un total de 8275) per tal d'augmentar la potència estadística (Maximum 2000). En aquesta ocasió s'objectivava una major supervivència als 5 anys en els malalts tractats amb BAC que era estadísticament significativa (25.4% versus 23.6%) però que tenia poca significació en la pràctica clínica. Samson (Samson et al. 2002) ha publicat més recentment un altre metaanàlisi que inclou 21 estudis i 6871 pacients, on es compara la SA sola amb el BAC. Aquesta revisió va objectivar un augment significatiu de la supervivència global als 5 anys en el grup de pacients tractats amb BAC. Els resultats d'aquest metaanàlisi foren criticats ja que només 10 dels 21 estudis i un 66% dels pacients mostraven un seguiment a 5 anys. A més tampoc es feia referència als efectes secundaris dels dos tipus de SA analitzats en aquest treball.

L'any 2004, la "Cochrane Collaboration" va revisar el BAC en el CaP avançat (Schmitt et al. 2000). El fet de realitzar la SA amb BAC comportava una millor supervivència lliure de progressió a 1 any de seguiment, mentre que la supervivència lliure de malaltia només es veia millorada als 5 anys. La supervivència global també era significativament millor als 5 anys, però el fet de rebre BAC s'associava amb una major presentació d'efectes secundaris que motivaven que un 10% dels pacients deixés el tractament en comparació amb el 4% dels malalts que rebien únicament agonistes LHRH.

Podem concloure analitzant aquestes dades, que el BAC sembla tenir un modest benefici respecte als agonistes LHRH en quant a augmentar la

supervivència dels pacients. La freqüència amb què es presenten efectes secundaris i el major cost econòmic del BAC inviten a preguntar si aquesta forma de SA s'ha d'extendre a tots els pacients que la necessitin o bé si el seu ús s'ha de restringir només per a una petita proporció de pacients amb CaP avançat.

1.5.5 Quan hem d'iniciar el tractament amb supressió androgènica ?

El tractament amb SA és considerat el tractament estàndard per aquells pacients amb CaP metastàtic androgen-dependent. D'altra banda, no s'ha establert clarament quin és el millor moment per iniciar el tractament amb SA en aquells casos en què el CaP androgen-dependent es manifesta únicament com un ascens de PSA. S'han dut a terme tres estudis randomitzats que han comparat el tractament precoç i el tractament diferit amb SA, amb resultats contradictoris.

En el primer estudi, l'estudi VACURG 1, els pacients amb CaP avançat es van randomitzar en un grup que rebia tractament immediat amb orquiectomia bilateral més 5 mg diaris de dietilestilbestrol (DES), un altre grup era sotmès a orquiectomia bilateral més un placebo, un tercer grup rebia únicament 5 mg de DES diaris, i el quart grup rebia placebo amb la possibilitat de creuar-se amb altres grups en aquest últim cas quan es demostrava progressió de la malaltia (Byar 1988; Cox et al. 1995). No es va demostrar cap diferència ni millora de la supervivència en cap dels grups de tractament, concluint-se que el tractament precoç amb SA no era superior que el tractament diferit amb SA.

En un segon estudi, el Medical Research Council va dur a terme un anàlisi randomitzant 934 malalts amb CaP (434 amb malaltia metastàtica i 500 sense) en dos grups, un que rebia de forma immediata tractament amb SA i un altre que rebia el tractament amb SA de forma diferida quan s'objectivava progressió de la malaltia (Immediate 1997). Si agafem com a objectiu final de l'estudi la mort per CaP, no s'objectivaven diferències entre el grup de tractament precoç (65% de morts per CaP) i el grup de tractament diferit (69% de morts per CaP) en aquells pacients amb malaltia metastàtica manifesta. D'altra banda, en aquells pacients sense malaltia metastàtica coneguda, semblava que aquells que rebien la SA de forma immediata presentaven menys mort per CaP (32%) que el grup que rebia SA de forma diferida (49%). Recentment s'han publicat resultats d'aquest estudi amb un temps de seguiment més llarg sense detectar-se diferències estadísticament significatives entre el grup de malalts amb CaP que rebien SA immediata i diferida.

L'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) va dur a terme també un estudi prospectiu i randomitzat comparant la SA immediata amb l'actitut conservadora en un grup de 98 pacients que havien estat sotmesos a prostatectomia radical en els que es va trobar malaltia metastàtica ganglionar (Messing et al. 1999). Amb un seguiment de 7.1 anys, es va demostrar una diferència significativa en quan a major supervivència en aquell grup de pacients que havien rebut tractament immediat amb SA.

Malauradament no coneixem el mecanisme que expliqui els resultats diferents d'aquests tres estudis que mostren un aparent benefici de la SA immediata sobre la diferida. Molts uròlegs influïts probablement per l'opinió dels

seus pacients, aboguen per iniciar el tractament amb SA tant bon punt s'objectiva la recurrència del CaP després d'haver sotmès al malalt a tractament radical, recurrència que es sol manifestar amb un ascens de PSA. El fet d'iniciar la SA en aquest moment pot explotar qualsevol benefici afegit atribuïble a l'inici immediat del tractament, però hem de tenir en compte que també augmentarà la possibilitat de que el pacient presenti efectes secundaris del tractament hormonal com pèrdua de massa òssia, pèrdua de libido, deteriorament cognitiu i empitjorament de la seva qualitat de vida. Si tenim en compte que la mitja de supervivència d'aquests pacients és superior als 16 anys, les conseqüències dels efectes adversos del tractament amb SA mereixen que hi prestem atenció (Freedland et al. 2005). Contràriament, si esperem a que la malaltia metastàtica estigui establerta i es manifesti clínicament per iniciar el tractament amb SA, podem perdre els avantatges del tractament immediat amb SA, però podem aconseguir un major temps lliure d'efectes secundaris. El temps de doblatge del PSA ens pot ajudar a estratificar els pacients amb elevacions de PSA, de manera que aquells malalts amb temps de doblatge de PSA curts requeriran tractament amb SA de forma més precoç que aquells amb temps de doblatge de PSA allargats (Freedland et al. 2005).

1.5.6 Indicacions del tractament amb supressió androgènica.

Hem pogut objectivar les diferents opinions i la manca d'acord existent dins la comunitat urològica al voltant de diversos aspectes referents al tractament amb SA. Tot i així, podem establir una sèrie d'indicacions del tractament hormonal:

- Malaltia metastàtica simptomàtica, amb la intenció de pal·liar els símptomes i de reduir el risc de que es presentin seqüeles catastròfiques de la malaltia avançada (compressió medul·lar, fractures patològiques, obstrucció ureteral, metastàsis extra-esquelètiques). (Nivell d'evidència: 3).
- Malaltia metastàtica asimptomàtica. L'ús de la SA de forma immediata per tal de diferir la progressió cap a un estat simptomàtic i per prevenir les complicacions serioses relacionades amb la progressió de la malaltia (Immediate 1997) (Nivell d'evidència: 1b).
- Malaltia metastàtica ganglionar. La SA immediata pot millorar la progressió lliure de malaltia i fins i tot la supervivència del malalt (Messing et al. 1999) (Nivell d'evidència: 1b) (Zincke et al. 2001) (Nivell d'evidència: 3).
- Malaltia localment avançada no metastàtica. La SA immediata pot millorar la supervivència lliure de malaltia (Immediate 1997) (Nivell d'evidència: 1b).
- Malaltia localment avançada simptomàtica (Boccon-Gibod et al. 2003) (Nivell d'evidència: 4).

- Malaltia localment avançada asimptomàtica, en malalts que no poden sotmetre's a tractament radical local.

1.6 COM MESUREM ELS NIVELLS DE TESTOSTERONA?

La testosterona pot circular de diverses maneres pel plasma: unida no específicament a l'albumina, unida específicament a la SHBG, i en un petit percentatge de forma lliure o no unida a cap proteïna (Vermeulen et al. 1999). A nivell dels teixits és on es produeix la dissociació parcial del complexe específic proteïna-esteroide convertint-se pro-hormones inactives en hormones actives intracel·lularment. La testosterona lliure i la fracció de testosterona unida no específicament a l'albumina reflecteixen només de forma parcial la quantitat d'hormona disponible a nivell cel·lular. Tot i això, hi ha evidència que aquesta fracció de testosterona reflecteix de forma més acurada la situació clínica que la mesura dels nivells totals de testosterona sèrica (Vermeulen et al. 1999). A més la concentració total de testosterona sèrica està subjecte a les variacions en les concentracions de les proteïnes a les que va unida quan circula pel plasma. S'han descrit diversos mètodes per quantificar la fracció lliure o biodisponible de testosterona en plasma: equilibri de diàlisi (Vermeulen et al. 1971), precipitació amb sulfat d'amoni (O'Connor et al. 1973; Cumming et al. 1985), índex d'androgen lliure (Mathur et al. 1981) i tècniques d'immunoassaig (Vermeulen et al. 1999). La complexitat d'algunes d'aquestes tècniques i la discrepància de resultats quan les comparem entre elles fa que actualment no disposem de cap tècnica de referència per a mesurar la testosterona biodisponible. Per aquest motiu molts autors segueixen mesurant els nivells totals de testosterona sèrica.

1.6.1 Evolució històrica de les mesures de testosterona sèrica.

Per entendre com hem arribat avui en dia a utilitzar les tècniques actuals per a la mesura de la testosterona sèrica, pot ser d'utilitat fer un petit repàs històric.

Inicialment i fins a mitjans dels anys 60, les mesures de l'activitat androgènica es duïen a terme mitjançant bio-assatjos. A partir de 1960 es van començar a desenvolupar nous mètodes. La captació d'electrons amb cromatografia de gas líquid (Nakagawa et al. 1966) i la formació derivada de doble isòtop (que incloïa múltiples cromatògrafs, formació derivada i cristal·lització) (Rivarola et al. 1966) van aconseguir mesures acurades i sensibles dels nivells de testosterona sèrica. L'inconvenient d'aquestes tècniques venia donat perquè la sensibilitat de les mateixes estava subjecte a la necessitat de disposar de grans volums de plasma (10-20 ml). Les tècniques eren lentes i aparatoses, i no eren d'utilitat en la pràctica diària del laboratori. A finals dels anys 60 es va introduir la SHBG plasmàtica com a reactiu d'unió competitiva de la testosterona a les proteïnes (Mayes et al. 1968; Rosenfield et al. 1969). La metodologia d'aquesta tècnica era més simple i ràpida. Es continuava extraient la testosterona del plasma amb un dissolvent orgànic i es continuaven utilitzant un o més cromatògrafs, però s'havia aconseguit disminuir el volum de plasma necessari per a dur a terme la determinació de testosterona sèrica a menys de 10 ml. Encara es podia millorar molt aquesta tècnica, ja que la SHBG no s'uneix únicament a la testosterona sinó que també ho fa amb d'altres esteroides circulants, i a més té una K_d força constant, la qual cosa determina de forma important la seva sensibilitat.

Amb l'objectiu de millorar tant la sensibilitat com l'especificitat de les tècniques disponibles, es van desenvolupar tècniques de radioinmunoassaig (RIA) (Furuyama et al. 1970; Chen et al. 1971; Dufau et al. 1972) que permetien mesurar de forma sensible la testosterona sèrica en mostres de 0.25 ml de plasma. Aquesta va ser la base per al desenvolupament de les tecnologies actuals.

En les següents 3 dècades, els RIA i d'altres tipus d'inmunoassaigs per la testosterona han evolucionat per tal de necessitar volums de plasma menors i per tal que la preparació de les mostres sigui més ràpida i senzilla. Avui en dia la majoria de laboratoris utilitzen plataformes automàtiques (que estan disponibles en kits) sense la necessitat d'utilitzar dissolvents orgànics ni cromatografia.

Els mètodes actuals no només han aconseguit disminuir la quantitat de plasma necessari per realitzar les determinacions de testosterona sèrica, simplificant i reduint el temps per dur-les a terme. Amb els mètodes antics, els nivells més baixos de testosterona sèrica que es podien detectar es situaven al voltant de 50 ng/dl (Wilke et al. 1987). La introducció a partir de 1995 de tècniques de quimioluminiscència (Wheeler et al. 1996) han permès obtenir mesures de testosterona més acurades, disminuint-se fins a 0.1 ng/dl el valor mínim de testosterona detectable (Zherdev et al. 2003).

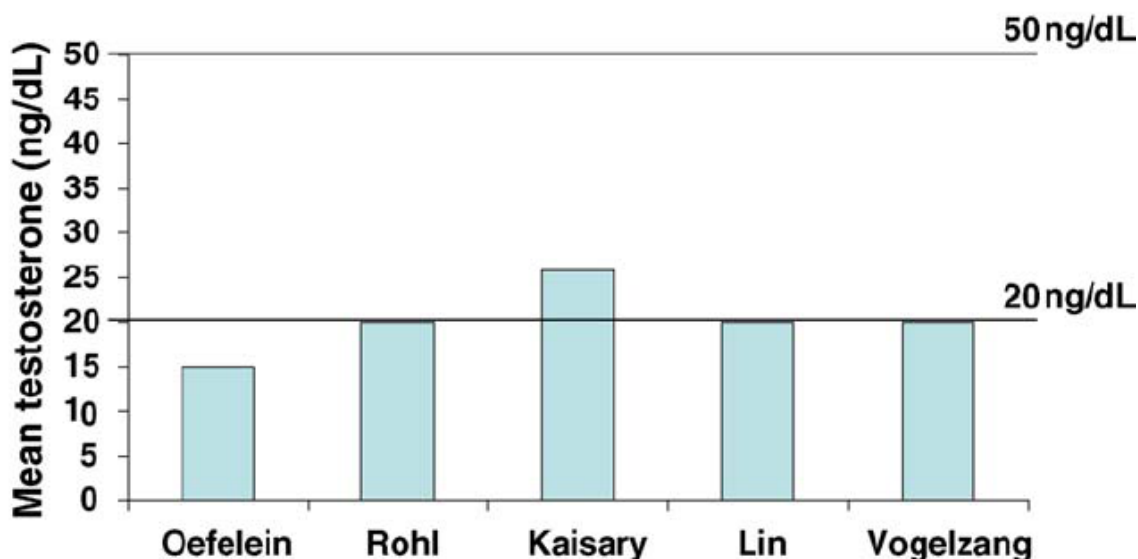
1.7 DEFINICIÓ DELS NIVELLS DE CASTRACIÓ.

L'objectiu principal del tractament amb SA és el d'aconseguir i mantenir uns nivells baixos i efectius de testosterona (Byar 1988; Oefelein 2003). Històricament l'orquiectomia bilateral era el tractament estàndard per aconseguir aquest objectiu. Amb l'aparició dels agonistes LHRH, aquests varen passar a ser el mètode preferit per suprimir la producció de testosterona donada la reversibilitat del seu efecte i el menor impacte psicològic que comporta pel malalt en comparació amb la castració quirúrgica.

El valor de testosterona que ha marcat històricament el nivell de castració òptima era aquell valor inferior a 50 ng/dl. De fet, no es podien detectar valors més baixos de testosterona degut a les limitacions dels mètodes que s'utilitzaven per determinar la testosterona sèrica (Oefelein et al. 2000). Amb l'aparició de tècniques més modernes basades en la quimioluminiscència, s'han dut a terme nous estudis que han objectivat que la castració quirúrgica aconsegueix valors de testosterona al voltant de 20 ng/dl (Figura 3) (Kaisary et al. 1991; Rohl et al. 1992; Lin et al. 1994; Vogelzang et al. 1995; Oefelein et al. 2000).

Molts autors defensen que quan s'opta per dur a terme una SA, els nivells de testosterona han de ser com més baixos millor (Oefelein 2003). Tot i així ens podem preguntar: com de baixos han de ser aquests nivells? Quin valor de testosterona hem d'aconseguir per tal de considerar com a òptima la SA? L'aparició de tècniques noves ens ha de fer canviar el valor de 50 ng/dl pel de 20 ng/dl a l'hora d'establir els valors de castració?

Figura 3. Estudis que mostren que l'orquiectomia bilateral aconsegueix uns nivells de castració al voltant de 20ng/dl, enlloc del valor convencional de 50 ng/dl. Extret de Tombal and Berges 2005.



Sharifi va descriure una definició que posteriorment fou assumida i seguida per molts uròlegs: “Es considera que la testosterona sèrica està suprimida quan s’obtenen dues mesures consecutives (en dies separats) inferiors a 50 ng/dl. Considerarem com a inici de la supressió el primer dia en què s’aconsegueixen aquests valors” (Sharifi et al. 2002).

En un treball dut a terme per Oefelein (Oefelein et al. 2000) es van reavaluar els nivells de castració aconseguits amb orquiectomia utilitzant mètodes d’immunoassaig amb quimioluminiscència. Es van estudiar 35 pacients amb CaP avançat que foren sotmesos a orquiectomia bilateral sense rebre cap tipus de tractament hormonal afegit. Als 33 mesos de l’orquiectomia, els nivells mitjos de testosterona eren de 15 ng/dl. El valor màxim que es va objectivar era

de 30 ng/dl i el mínim de 10 ng/dl. La troballa més important d'aquest estudi és que els malalts sotmesos a orquiectomia bilateral rarament sobrepassen uns nivells de testosterona de 20 ng/dl. Kaisary (Kaisary et al. 1991) va observar també que els valors mitjos de testosterona a les 4 setmanes de l'orquiectomia eren de 26.3 ng/dl en pacients amb malaltia metastàtica. D'altres treballs han reportat inclús nivells més baixos. Rohl va objectivar valors de 21 ng/dl un mes després de l'orquiectomia (Rohl et al. 1992), mentre que Lin va publicar que un grup de malalts amb afectació metastàtica aconseguien valors de testosterona inferiors a 20 ng/dl entre 3 i 12 hores després de l'orquiectomia (Lin et al. 1994). Finalment Vogelzang va descriure que d'un grup de pacients amb CaP metastàtic, aquells que eren sotmesos a orquiectomia aconseguien uns valors de testosterona de 20 ng/dl a les 4 setmanes de la castració quirúrgica (Vogelzang et al. 1995). Conseqüentment, s'ha postulat que el valor de 20 ng/dl pot ser un millor valor de tall per definir el nivell de castració.

Si decidim prendre com a definició de castració òptima el valor de testosterona inferior a 20 ng/dl (que aconseguim amb la castració quirúrgica), hem de comprovar si els agonistes LHRH són capaços d'aconseguir aquests nivells en la majoria de pacients que els reben. D'entrada ja observem que una proporció gens menyspreable de malalts en tractament amb anàlegs LHRH no aconseguen i/o no mantenen els valors de testosterona sèrica de la definició antiga de nivell de castració (testosterona inferior a 50 ng/dl) (Wechsel et al. 1996; Oefelein et al. 2000; McLeod et al. 2001; Morote et al. 2005), i un nombre encara més baix aconseguen nivells de testosterona de 20 ng/dl o inferiors (Oefelein et al. 2000; McLeod et al. 2001; Morote et al. 2005). Podriem dir que globalment, entre un 2% i un 17% dels pacients no aconseguen nivells de

testosterona inferiors a 50 ng/dl, mentre que en el 13%-37% dels pacients, els valors de testosterona són superiors a 20 ng/dl. Per tant si agafem com a punt de tall el valor de 20 ng/dl, molts pacients que reben tractament amb anàlegs LHRH s'haurien de considerar com a insuficientment tractats (Figures 4 i 5).

Figura 4. Aproximadament entre un 2-17% dels malalts no aconseguen nivells de testosterona inferiors o iguals a 50 ng/dl. Extret de Tombal and Berges 2005.

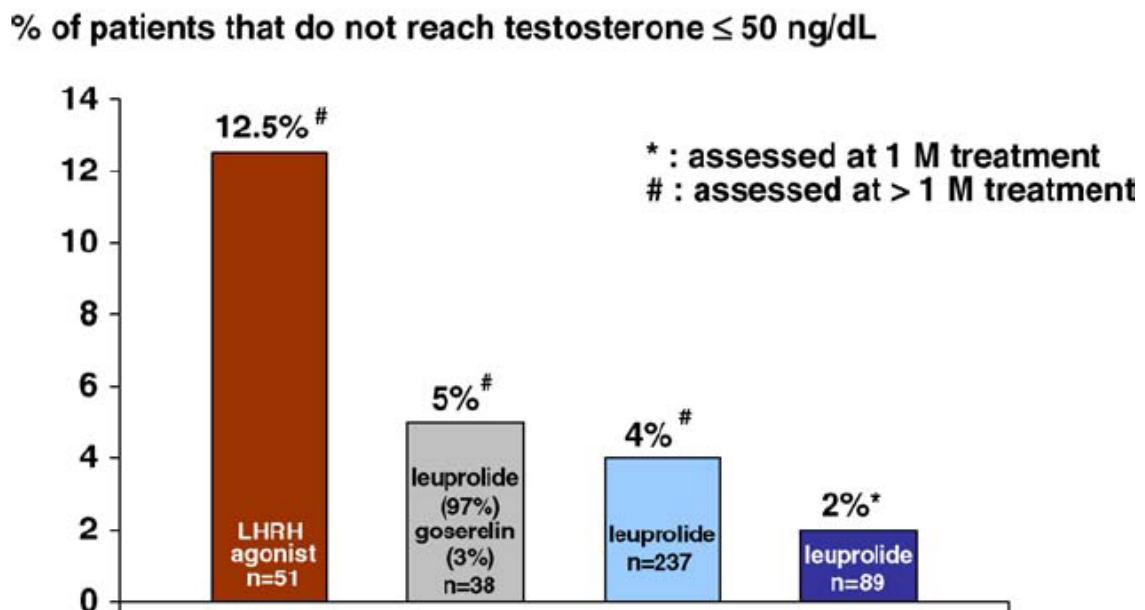
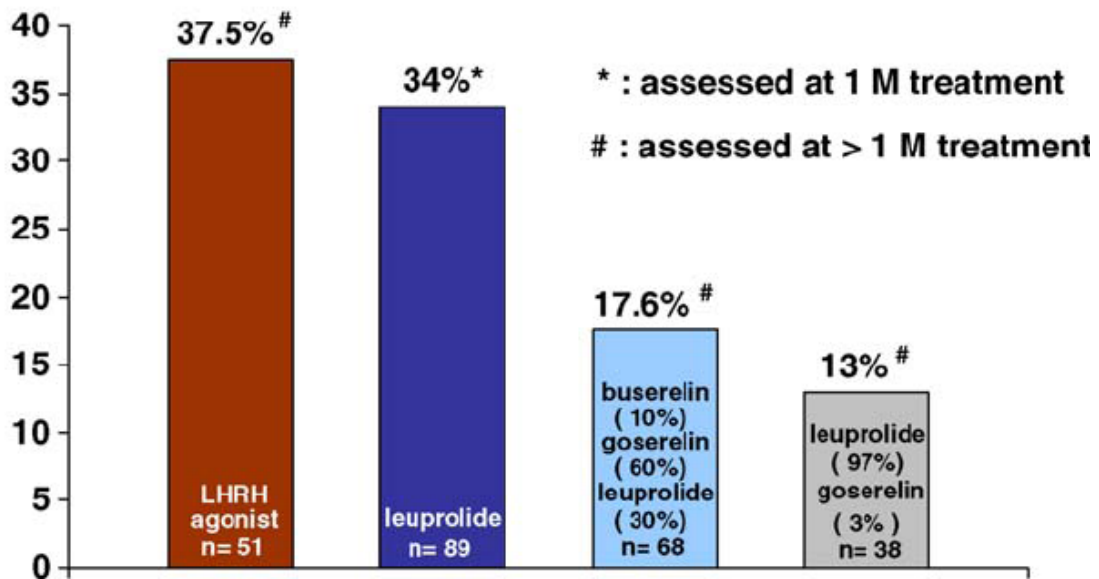


Figura 5. Aproximadament entre un 13-37% dels pacients no aconseguen nivells de testosterona de 20 ng/dl. Extret de Tombal and Berges 2005.

% of patients that do not reach testosterone \leq 20 ng/dL



Podem concloure que en l'actualitat no hi ha un acord global a l'hora de decidir quin és el millor punt de tall de testosterona que defineix la castració òptima. Un article publicat per Zlotta (Zlotta and Debruyne 2005) on es recullen les opinions d'un grup d'experts, s'arriba a les següents conclusions:

- Si agafem l'orquiectomia bilateral com a referència, seria desitjable aconseguir uns valors de testosterona iguals o inferiors a 20 ng/dl amb l'ús d'agonistes LHRH.
- La relació entre els nivells de testosterona aconseguits amb la SA i l'evolució clínica dels malalts és desconeguda en l'actualitat.

- Els mètodes antics per quantificar la testosterona sèrica no eren prou sensibles per detectar nivells baixos de testosterona (inferiors a 50 ng/dl).
- Existeix una variabilitat inter-assaig i intra-assaig important que dificulta la interpretació de les dades de què disposem avui en dia.

Amb aquestes quatre conclusions, el grup d'experts va establir que com més baixos fossin els nivells de testosterona, més òptima es considerava la supressió de la mateixa.

Aquest article publicat per Zlotta (Zlotta and Debruyne 2005) mostra també unes altres dades que resulten interessants recollides d'una enquesta realitzada a 400 participants a la International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases:

- Un 29% dels enquestats no mesuraven mai els valors de testosterona dels seus pacients, mentre que un 49% referia fer-ho en alguns malalts i només el 4-13% assegurava que determinava els valors de testosterona en pràcticament tots els seus pacients.
- D'altra banda un 80% dels enquestats estaven d'acord que quan s'instaura un tractament amb SA, s'han d'intentar aconseguir uns nivells de testosterona com més baixos millor. El 64% van afirmar que preferirien aconseguir uns nivells de testosterona iguals o menors de 20 ng/dl enlloc del punt de tall "convencional" de 50 ng/dl.

Probablement siguin necessaris més estudis prospectius que analitzin amb els mètodes que tenim actualment quins són els valors de testosterona que aconseguim amb els diferents tipus de SA, quins valors s'han de considerar òptims, així com quina relació tenen els nivells de testosterona aconseguits amb l'evolució clínica del malalt. Per aconseguir aquest objectiu, és imprescindible que els uròlegs prenguin consciència de la importància de sol·licitar de forma periòdica determinacions de testosterona en aquells pacients amb CaP sotmesos a SA.

1.7.1 Control de la efectivitat de la supressió androgènica. Elevacions dels nivells de testosterona.

Clàssicament es considera que la SA és efectiva quan el malalt aconsegueix i manté al llarg del temps uns nivells de testosterona inferiors a 50 ng/dl. La majoria de pacients adquireixen aquests nivells de castració a les 3 o 4 setmanes de l'inici de la SA, però sempre existeix la possibilitat de que es produeixi una elevació de les xifres de testosterona (que anomenarem escapada hormonal) per sobre dels nivells de castració en aquells malalts tractats amb agonistes LHRH.

Coneixem que l'administració d'agonistes LHRH s'associa amb un augment transitori dels nivells de testosterona en el transcurs de la primera setmana de tractament, que poden provocar una exacerbació dels símptomes ("flare phenomenon"). Aquesta situació sol remetre i desaparèixer amb les posteriors administracions de l'agonista LHRH.

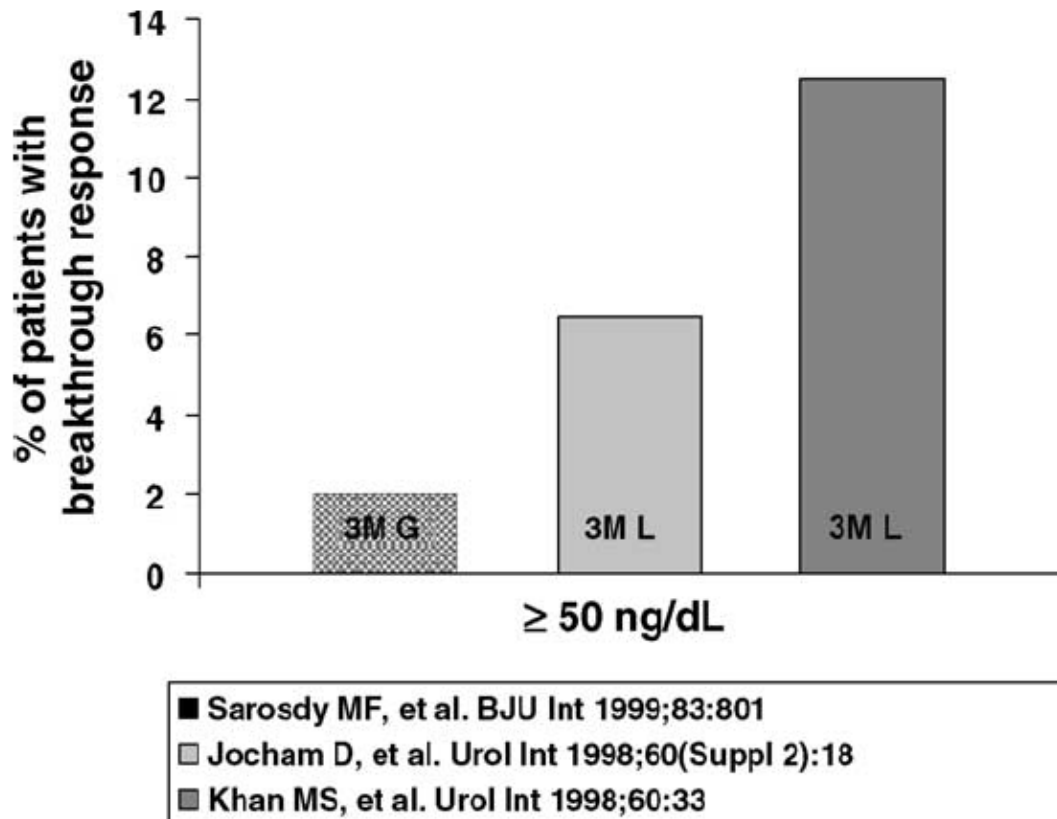
L'escapada hormonal es defineix bàsicament com l'elevació de les xifres de testosterona un cop ja s'han aconseguit els nivells de castració, i mereix una consideració clínica important ja que es podria considerar com un fracàs del tractament amb SA. Degut a que la majoria d'uròlegs no solen controlar els nivells de testosterona dels seus pacients sotmesos a SA, l'escapada hormonal s'objectiva amb poca freqüència. A més l'escapada hormonal no té una clara definició. Podríem classificar les escapades hormonals en dos tipus: l'Elevació Inesperada de Testosterona (EIT) i la Resposta Aguda-Crònica (RAC).

Com s'ha comentat anteriorment, convencionalment es considera que la testosterona està correctament suprimida quan els seus nivells sèrics són inferiors a 50 ng/dl (Sharifi et al. 2002). Per tant, tant l'EIT com la RAC es produiran després que el pacient hagi aconseguit uns nivells de castració inferiors a 50 ng/dl. L'EIT es defineix com qualsevol elevació de les xifres de testosterona per sobre de 50 ng/dl que es produeix en qualsevol moment del període complet de temps que el malalt està sotmès al tractament amb agonistes LHRH. D'altra banda, la RAC està relacionada amb l'administració de l'agonista LHRH. Per diferenciar-la del "flare phenomenon" la RAC no es produeix després de la primera administració de l'agonista LHRH, sinó després de la segona o subsegüents administracions del fàrmac. Consisteix en l'elevació de les xifres de testosterona per sobre de 50 ng/dl, detectada en les primeres 12 hores després de l'administració de l'agonista LHRH (Perez-Marreno et al. 2002; Sharifi et al. 2002).

1.7.1.1 Elevació inesperada de testosterona (EIT).

Fins al 12.5% dels pacients poden presentar una EIT durant el període de tractament amb agonistes LHRH (Figura 6). Sarosdy (Sarosdy et al. 1999) va publicar un estudi amb 58 malalts amb CaP avançat o metastàtic que rebien goserelina a una dosi de 10.8 mg cada 13 setmanes. Només un pacient (2%) va presentar a la setmana 8, una EIT. L'estudi no reflectia l'evolució clínica del malalt que presentava l'EIT. D'altres autors han objectivat una major incidència d'EIT. Jocham (Jocham 1998) va estudiar l'eficàcia de la leuprolida depot trimestral (11.25 mg) en un grup de 62 malalts amb CaP avançat. En aquest estudi es van identificar 4 pacients (6.5%) que presentaven una EIT. Dos dels pacients van presentar únicament una elevació de les xifres de testosterona per sobre de 50 ng/dl, mentre que un altre dels 4 pacients presentava diverses fluctuacions dels nivells de testosterona durant la durada de l'estudi. El quart pacient va presentar xifres elevades de testosterona que es van acompanyar d'una progressió local de la malaltia. En aquest últim cas es pot considerar clarament l'EIT com a un fracàs del tractament amb SA. Finalment, Khan (Khan et al. 1998) en un altre estudi on s'investigava l'eficàcia de la leuprolida depot trimestral (11.25 mg) en 24 malalts amb CaP avançat, va objectivar que 3 pacients (12.5%) presentaven una EIT abans de la segona administració del fàrmac, definida com l'augment de les xifres de testosterona per sobre de 50 ng/dl.

Figura 6. Aproximadament un 7% dels malalts que reben agonistes LHRH tindran una EIT si el nivell de castració es situa a 50 ng/dl. 3M: formulació trimestral depot; G: goserelina; L: leuprolida. Extret de Tombal 2005.



1.7.1.2 Resposta aguda-crònica (RAC).

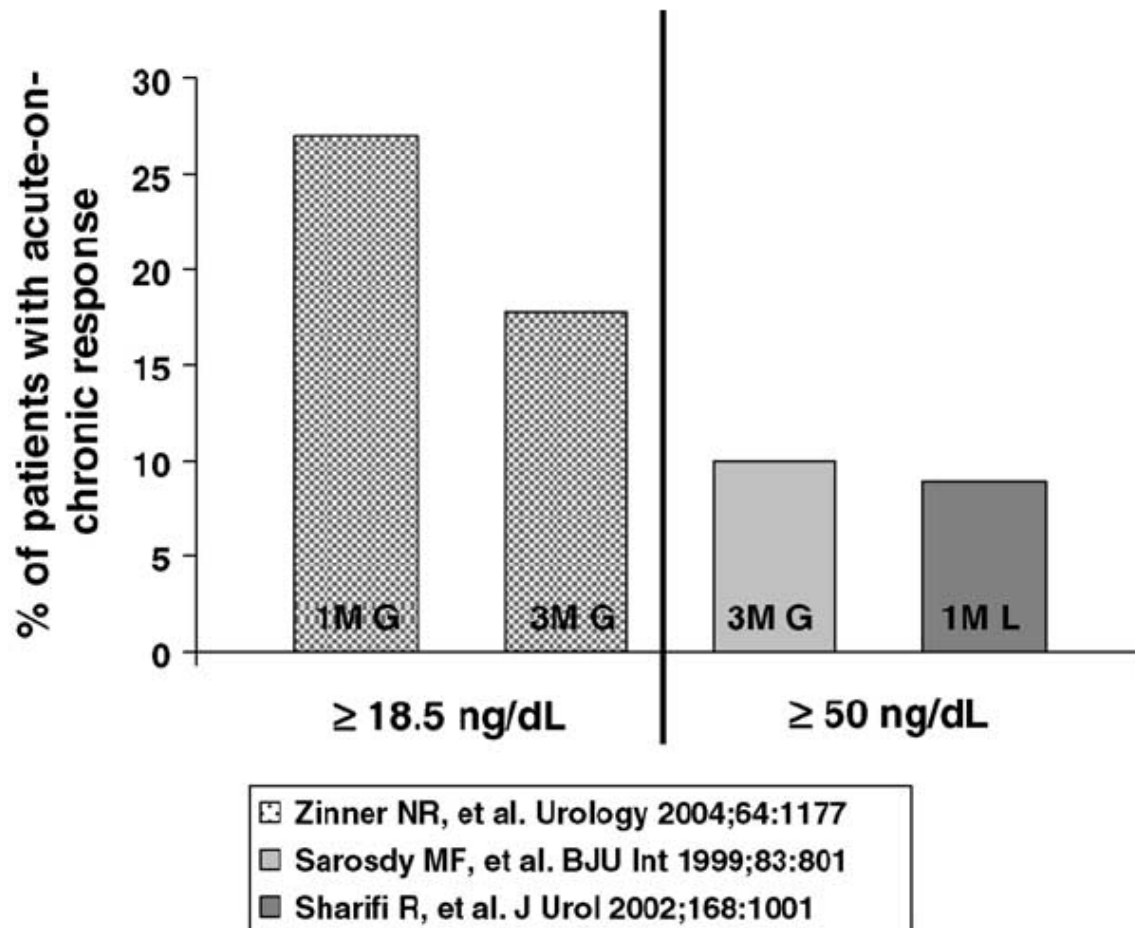
Si considerem com a nivell de castració el valor de testosterona de 50 ng/dl, aproximadament un 6% dels malalts presentaran una RAC (Figura 7). Sharifi (Sharifi et al. 2002) va dur a terme un estudi on comparava dues presentacions de leuprolida depot: una presentació d'administració mensual (7.5 mg) i una altra d'administració trimestral (22.5 mg). Van participar a l'estudi 71 malalts amb CaP avançat. En el grup de malalts que va rebre la leuprolida mensual, 2 pacients (5.9%) van presentar discretes elevacions de les xifres de testosterona després de la segona administració. Un dels pacients va presentar uns nivells de testosterona de 53 ng/dl (4 hores després de la segona administració), mentre que l'altre va presentar uns nivells de 56 ng/dl (8 hores després de la segona administració). Només un malalt (2.9%) va presentar una elevació de les xifres de testosterona després de la tercera administració mensual de leuprolida. Contràriament, cap malalt del grup que va rebre leuprolida trimestral va presentar valors de testosterona superiors a 50 ng/dl després de la segona i subsegüents administracions del fàrmac.

En l'estudi publicat per Sarosdy (Sarosdy et al. 1999) on s'avalua l'eficàcia de la goserelina depot trimestral (10.8 mg), 6 dels 58 pacients participants a l'estudi (un 10%), van presentar una RAC. Les xifres de testosterona d'aquests pacients en el moment de la RAC van oscil·lar entre 56 i 192 ng/dl.

Un altre treball dut a terme per Zinner (Zinner et al. 2004) avalua l'incidència de RAC, però en aquest cas adoptant el valor de 18.5 ng/dl de testosterona com aquell que marca el nivell de castració. En l'estudi

participaven 237 malalts amb CaP avançat, comparant-se la goserelina depot mensual (3.6 mg) i la goserelina depot trimestral (10.8 mg). Les RAC es van presentar en 34 pacients (27%) del grup que va rebre goserelina mensual, i en 20 pacients (17.7%) del grup que va rebre goserelina trimestral. Globalment el 77.4% dels pacients que van rebre tant la fórmula mensual com la trimestral van mantenir uns nivells de castració iguals o menors a 18.5 ng/dl de testosterona, mentre que fins un 22.6% dels malalts van presentar alguna elevació de les xifres de testosterona per sobre dels nivells de castració coincidint amb la re-administració de qualssevol de les dues presentacions.

Figura 7. Si situem el nivell de castració a 50 ng/dl, aproximadament el 6% dels malalts tindran una RAC. 1, 3 M: formulacions depot mensuals o trimestrals respectivament; G: goserelina; L: leuprolida. Extret de Tombal 2005.



1.7.2 Rellevància clínica dels augments de les xifres de testosterona.

Un aspecte important a analitzar és la rellevància clínica que pot tenir el fet de no adquirir nivells de castració quan s'està en tractament amb agonistes LHRH, així com quin paper poden jugar tant les EIT com les RAC tant en l'evolució clínica com en la supervivència dels malalts.

Malauradament, no existeixen estudis en l'actualitat que ens permetin analitzar quin impacte tenen els nivells de testosterona sobre l'evolució clínica dels malalts amb CaP tractats amb agonistes LHRH. Cap investigador ha estudiat de forma prospectiva el paper que juguen els nivells de testosterona durant la SA en relació a la supervivència global. De la mateixa manera tampoc està gaire clar quin és el punt a partir del qual els nivells de testosterona (quan s'està rebent tractament amb agonistes LHRH) comencen a ser rellevants. Si agafem com a nivell de castració el valor de 20 ng/dl, hauríem de considerar que el tractament ha fracassat quan el malalt presenti unes xifres de testosterona de 21 ng/dl, mentre que aquell malalt amb unes xifres de 19 ng/dl el considerariem ben castrat. En el context clínic del seguiment del malalt sembla que això no tindria gaire sentit. A més, degut a la variabilitat intra-assaig existent, hauríem de tenir en compte una desviació del 7% quan interpretem els valors de testosterona. Per aquest motiu s'ha arribat a concloure que només es pot considerar com a real aquell augment de les xifres de testosterona que sigui superior al 10% respecte al nivell previ de castració (Zlotta 2005). De la mateixa manera, el mateix grup d'experts, i degut a la falta de dades que definissin què es considera un augment de testosterona clínicament significatiu, van establir que qualssevol augment de les xifres de testosterona des del seu

valor nadir fins a una xifra superior a 50 ng/dl, s'ha de considerar clínicament significativa i hauria de tenir implicacions per a modificar el tractament (Zlotta 2005).

Oefelein (Oefelein et al. 2000) va objectivar que alguns malalts sotmesos a SA amb agonistes LHRH i que havien adquirit nivells de castració (inferiors a 50 ng/dl), presentaven elevacions de les xifres de PSA quan les xifres de testosterona augmentaven i sobrepassaven el valor de 50 ng/dl. Aquesta observació no era comú a tots els malalts, i s'atribuïa probablement a les característiques biològiques d'andrògen-dependència del CaP, i en particular a determinades característiques moleculars del receptor androgènic i a l'andrògen-independència generada per factors de creixement. Aquesta és la única referència de la literatura que analitza d'alguna manera la rellevància clínica-analítica que poden comportar les EIT en els pacients amb CaP sotmesos a SA.

HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

Els pacients amb CaP sotmesos a SA veuen reduïda la seva concentració sèrica de testosterona a nivells considerats de castració. No obstant, en aquests pacients es produeixen elevacions puntuals de testosterona que poden tenir un impacte clínic en la supervivència lliure de progressió bioquímica, i per això postulem que pot existir un nivell de castració de testosterona amb impacte clínic. L'associació d'antiandrògens a la castració podria ser causa d'elevacions puntuals de testosterona sèrica així com també podria tenir un efecte protector en aquest grup de pacients.

Els objectius plantejats en el nostre treball són:

1. Conèixer el comportament dels nivells de testosterona sèrica en els malalts amb CaP sotmesos a SA, basada en l'administració d'anàlegs de la LHRH d'administració trimestral, així com la seva distribució en funció dels nivells de castració proposats actualment (50 ng/dl versus 20 ng/dl). Distribuir els malalts en funció de les EIT d'acord amb els següents nivells de tall: testosterona > 20 ng/dl i testosterona > 50 ng/dl.
2. Conèixer l'impacte clínic en termes de supervivència lliure de progressió bioquímica de les EIT per sobre dels nivells de castració establerts en el malalt sotmès a SA.

3. Definir quin és el menor nivell de castració de testosterona sèrica amb impacte clínic en la supervivència lliure de progressió bioquímica.
4. Conèixer la relació entre el comportament dels nivells de testosterona sèrica i l'ús d'antiandrògens no esteroïdals (bicalutamida).
5. Conèixer el possible impacte clínic de la modalitat de SA, castració versus BAC, en funció del comportament dels nivells de testosterona.

MATERIAL I MÈTODES

3.1 PACIENTS.

Des d'Octubre de 2001, determinem de forma sistèmica la concentració sèrica de testosterona en cada control de PSA que realitzem als pacients amb CaP sotmesos a SA. Hem seleccionat retrospectivament un grup a estudi format per 73 pacients amb diagnòstic histològic de CaP que reben tractament amb SA. Tots els malalts estudiats presentaven un seguiment mínim d'un any i s'havien realitzat al menys tres determinacions de testosterona sèrica a intervals de 6 mesos. Cap dels pacients estudiats presentava malaltia metastàtica en el moment del diagnòstic ni en el moment d'incloure's a l'estudi. L'estadiatge clínic dels malalts es va realitzar mitjançant l'exploració física (incloent tacte rectal) dels pacients així com amb la pràctica d'una Gammagrafia òssia en aquells pacients que presentaven unes xifres de PSA iguals o majors a 10 ng/ml, i d'una Tomografia Axial Computeritzada (TAC) en aquells pacients amb un PSA igual o major a 20 ng/ml.

Del total dels 73 pacients diagnosticats de CaP, 23 (31.5%) varen ser sotmesos a una prostatectomia radical com a tractament primari de la seva patologia oncològica prostàtica. En aquest grup, la SA fou iniciada de forma adjuvant en un dels pacients donada la presència d'afectació limfàtica, en dos casos per la troballa d'afectació de la via seminal i en els 20 casos restants per progressió bioquímica (tres elevacions consecutives de les xifres de PSA per sobre de 0.2 ng/ml) després del tractament quirúrgic amb intenció curativa.

En l'altre grup format pels 50 pacients restants (68.5%) la SA fou el tractament primari o inicial del CaP.

Respecte al tractament amb SA, tots els malalts van rebre bicalutamida a dosis de 50 mg/dia, iniciant-se la seva administració dues setmanes abans i prolongant-se fins a dues setmanes després de la primera administració de l'agonista LHRH, amb l'objectiu de minimitzar els efectes del "flare phenomenon". Es va instruir i demanar als pacients que s'administrassin cada 90 dies una nova dosi de l'agonista LHRH depot trimestral. Cap dels malalts estudiats va rebre cap altra modalitat de tractament pel seu CaP.

Del total de 73 pacients sotmesos a SA, 28 (38.4%) van continuar el tractament amb bicalutamida sometent-se d'aquesta manera a una supressió androgènica màxima o BAC, mentre que els 45 pacients restants (61.6%) van aturar la presa de bicalutamida dues setmanes després de la primera administració de l'agonista LHRH. La decisió de realitzar una SA administrant únicament un agonista LHRH o en forma de BAC, fou presa amb el consentiment informat del pacient després d'exposar i tenir en compte els efectes secundaris de cada modalitat de SA.

El seguiment mig dels malalts amb SA ha estat de 54.1 mesos (13-240). Durant aquest període de temps, hem objectivat que 41 malalts (67.1%) desenvolupaven progressió bioquímica.

Les característiques dels malalts es recullen a la taula 5.

Taula 5. Característiques dels pacients a estudi.

Nombre de pacients	73
Edat (anys)	70.7 ± 7.6 (54 – 88)
Estadi clínic inicial T1-2 N0 M0 T3-4 N0 M0	63 (86.3%) 10 (13.7%)
Suma de Gleason 2-7 8-10	50 (68.5%) 23 (31.5%)
PSA inicial (ng/ml)	81.2 ± 184.9 (4.3 – 1.320)
Tractament inicial Prostatectomia radical SA	23 (31.5%) 50 (68.5%)
Modalitat de SA Agonistes LHRH BAC	45 (61.6%) 28 (38.4%)
Durada de la SA (mesos)	54.1 ± 43.8 (12 - 238)

3.2 DETERMINACIONS ANALÍTIQUES.

Els malalts foren sotmesos a extraccions sanguínies amb una periodicitat de 6 mesos. En cada extracció es determinaven diversos paràmetres analítics incloent-se els nivells sèrics de PSA i de testosterona. L'extracció de la mostra sanguínia es realitzava entre les setmanes 8 i 12 després de l'administració trimestral de l'agonista LHRH depot, i entre les 08:00 i les 10:00 hores del matí per tal d'evitar variacions circadianes dels nivells de testosterona sèrica.

3.2.1 Determinació dels nivells de testosterona.

Els nivells de testosterona sèrica van ser obtinguts amb l'aparell automàtic "Total Testosterone Immulite 2500" (DPC Inc.). Aquest aparell ens permet obtenir les xifres de testosterona sèrica mitjançant una tècnica d'immunoassaig enzimàtic quimioluminiscent competitiu en fase sòlida. La determinació dels nivells de testosterona sèrica es duu a terme amb la utilització d'anticossos policlonals de conill anti-testosterona (altament específics). Cal tenir en compte que la presència de nivells elevats de bilirrubina, d'hemoglobina o de triglicèrids en el sèrum del pacient, poden interferir en l'obtenció de valors precisos en l'assaig.

El valor mínim de testosterona que el mètode determina ve indicat com a inferior a 15 ng/dl. El coeficient de variació interassaig de les determinacions de testosterona sèrica a nivells baixos (20-30 ng/dl) va ser del 24.7%, mentre que el coeficient de variació intraassaig pels mateixos nivells de testosterona sèrica

va ser del 16.3%. Els nivells normals de testosterona del nostre laboratori varien entre 212 i 742 ng/dl en els homes i entre 49 i 102 ng/dl en les dones.

3.2.2 Definició de les elevacions inesperades de testosterona.

Qualsevol elevació de les xifres de testosterona sèrica per sobre del nivell de castració establert (ja fos 20 o 50 ng/dl) fou considerada com una EIT. Els pacients es van classificar en tres grups tenint en compte diferents punts de tall dels nivells sèrics de testosterona.

Grup 1: pacients que presentaven unes xifres de testosterona sèrica inferiors a 20 ng/dl en les tres determinacions.

Grup 2: pacients amb EIT compreses entre 20 ng/dl i 50 ng/dl.

Grup 3: pacients amb EIT superiors a 50 ng/dl.

3.3 DEFINICIÓ DE LA PROGRESSIÓ ANDROGEN-INDEPENDENT.

Hem definit la progressió cap a l'androgen-independència (progressió bioquímica) com l'obtenció de tres elevacions consecutives de les xifres de PSA que siguin majors a 0.2 ng/ml, després d'haver assolit el PSA nadir.

Quan es detectava una primera elevació de les xifres de PSA, es realitzaven dues determinacions més en els dos mesos següents. Si es confirmava la progressió de PSA, es definia la supervivència lliure de progressió bioquímica com el període de temps comprès entre el dia de la primera administració d'agonista LHRH i el dia de la primera elevació de PSA després d'haver assolit el PSA nadir.

3.4 ANÀLISI ESTADÍSTIC.

Per descriure les variables quantitatives hem utilitzat la mitja i/o la mitjana amb un interval de confiança del 95%, i com a mesures de dispersió la desviació estàndard. Per descriure les variables qualitatives hem utilitzat els percentatges.

La prova de Chi-quadrat i la seva variant, prova exacta de Fisher, s'han utilitzat per relacionar les variables qualitatives; mentre que el test no paramètric de U de Mann Whitney s'ha utilitzat per comparar variables quantitatives en 2 grups.

Per analitzar la supervivència lliure de progressió androgen-independent es varen realitzar les corbes de Kaplan Meier i vàrem utilitzar la prova de Log Rank test per comparar-les entre si i analitzar la supervivència acumulada lliure de progressió de PSA.

S'ha realitzat una recodificació d'algunes variables quantitatives per tal de generar variables categòriques. Hem definit variables amb capacitat predictora de supervivència lliure de progressió bioquímica mitjançant l'anàlisi de regressió logística de Cox utilitzant el mètode condicional d'eliminació de variables cap endavant, avaluant la significació estadística de la raó de probabilitats i el seu interval de confiança.

Les variables inicialment analitzades en aquest estudi han estat edat, estadi clínic, suma de Gleason, tipus de SA, PSA al diagnòstic i EIT. Algunes variables s'han recodificat a variables qualitatives per tal de facilitar l'anàlisi estadístic:

- Edat: menor o igual a 70 anys versus major de 70 anys,
- Estadi clínic: T1-2 versus T3-4,
- Suma de Gleason: 2-7 versus 8-10,
- Tipus de SA: BAC versus agonistes LHRH,
- PSA al diagnòstic: menor o igual a 20 ng/ml versus major de 20 ng/ml,
- EIT: menors o iguals a 50 ng/dl versus majors de 50 ng/dl.
- EIT: menors o iguals a 20 ng/dl versus majors de 20 ng/dl.

Inicialment varem incloure tota la informació referent a les variables en una base de dades utilitzant el programa informàtic Access. Un cop depurada la base de dades, varem realitzar l'anàlisi estadística amb el programa informàtic SPSS v12.0.

En qualsevol test realitzat, hem interpretat la significació estadística quan el valor $p < 0.05$.

RESULTATS

4.1 DISTRIBUCIÓ DELS PACIENTS EN FUNCIÓ DEL COMPORTAMENT DELS NIVELLS DE TESTOSTERONA.

Del total dels 73 pacients estudiats, 33 (48.6%) van presentar nivells de testosterona inferiors a 20 ng/dl en les tres determinacions analitzades (Grup 1). Els pacients del Grup 1 presentarien doncs nivells de castració de testosterona en les tres determinacions practicades, sigui quin sigui el valor que adoptem de testosterona sèrica per definir el nivell de castració; ja sigui el valor de 50 ng/dl (el clàssicament acceptat) o el valor de 20 ng/dl (descriu i proposat més recentment). En ambdues circumstàncies podem dir que els pacients del Grup 1 estan suprimits o castrats eficaçment, ja que no presenten EIT.

D'altra banda 23 malalts (31.5%) presentaven al menys una de les tres determinacions amb nivells de testosterona entre 20 i 50 ng/dl (Grup 2) mentre que 18 pacients (24.7%) presentaven al menys una de les tres determinacions amb nivells de testosterona superiors a 50 ng/dl (Grup 3). A la taula 6 podem observar la distribució dels pacients en funció del comportament dels nivells de testosterona sèrica.

Acceptant el valor de 50 ng/dl de testosterona sèrica com aquell que defineix el nivell de castració, observem que 56 pacients (80.1%) estarien castrats eficaçment, mentre que si adoptem el valor més restrictiu de 20 ng/dl, únicament 33 pacients (48.6%) estarien ben castrats.

Taula 6. Distribució dels pacients en funció del comportament dels nivells de testosterona sèrica. **Grup 1:** les 3 determinacions de testosterona inferiors a 20 ng/dl, **Grup 2:** alguna determinació entre 20 i 50 ng/dl, **Grup 3:** alguna determinació superior a 50 ng/dl.

Comportament nivells testosterona	Nombre de pacients	Percentatge
Grup 1	32/73	43.8%
Grup 2	23/73	31.5%
Grup 3	18/73	24.7%

Varem observar que 3 pacients (4.1%) dels 73 estudiats, presentaven en les tres determinacions uns nivells de testosterona sèrica superiors a 50 ng/dl, tal i com podem objectivar a la taula 7.

Taula 7. Valors de testosterona sèrica en els tres pacients que varen presentar les tres determinacions de testosterona sèrica superiors a 50 ng/dl.

Cas	Testosterona 1	Testosterona 2	Testosterona 3
1	54.5 ng/dl	115.4 ng/dl	60.2 ng/dl
2	93.2 ng/dl	93.1 ng/dl	114.1 ng/dl
3	59.1 ng/dl	63.7 ng/dl	55.6 ng/dl

4.2 FACTORS RELACIONATS AMB LA SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ BIOQUÍMICA.

Com hem comentat en l'apartat de Material i Mètodes, varem recodificar algunes variables contínues en categòriques per tal de facilitar l'estudi estadístic. Varem dur a terme un anàlisi univariant mitjançant el Log Rank test, estudiant les variables categòriques que es mostren a la Taula 8.

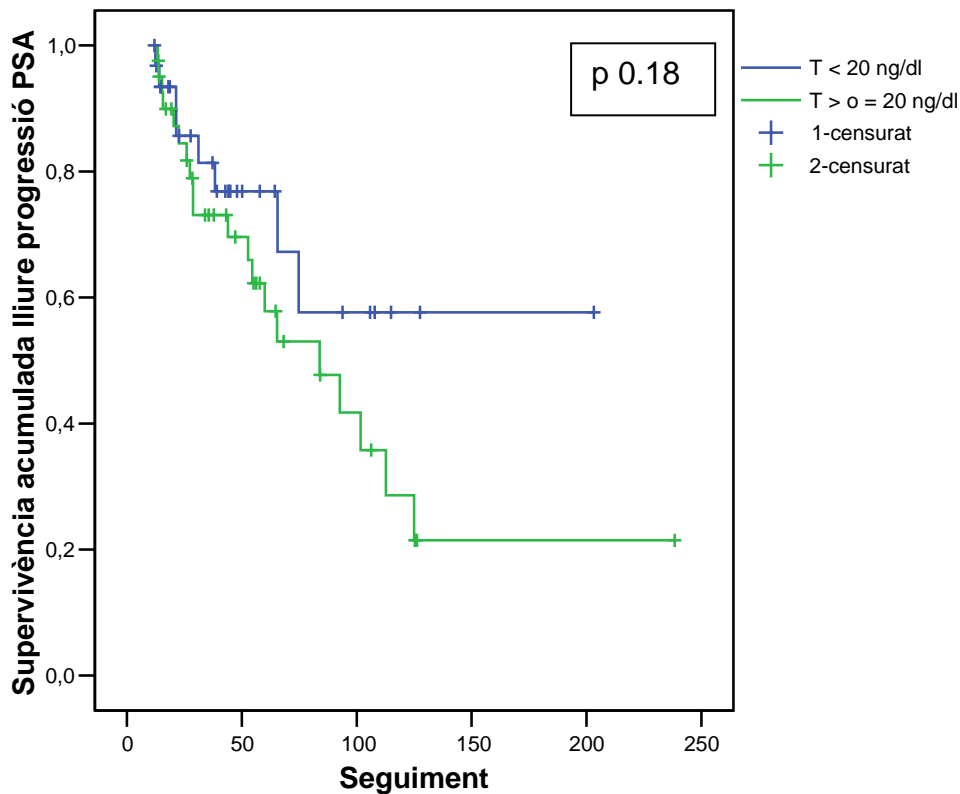
A l'anàlisi univariant l'edat dels pacients i les EIT > 50 ng/dl foren les úniques variables que varen mostrar una relació estadísticament significativa amb la supervivència lliure de progressió bioquímica, p 0.0123 i p 0.0254 respectivament.

Taula 8. Anàlisi univariant on es mostren les variables dicotòmiques incloses en l'estudi en relació amb la supervivència lliure de progressió bioquímica.

Variable	Log Rank	Valor p
Edat (\leq 70 anys vs > 70 anys)	6.27	0.0123
Estadi clínic inicial (T1-2 vs T3-4)	0.01	0.9095
Suma de Gleason a la biòpsia (2-6 vs 7-10)	6.71	0.0976
Agonista LHRH (\pm bicalutamida)	0.99	0.3188
PSA inicial (\leq 20 vs > 20 ng/ml)	0.10	0.7483
Elevacions Inesperades Testosterona > 20 ng/dl	1.78	0.1819
Elevacions Inesperades Testosterona > 50 ng/dl	7.74	0.0254

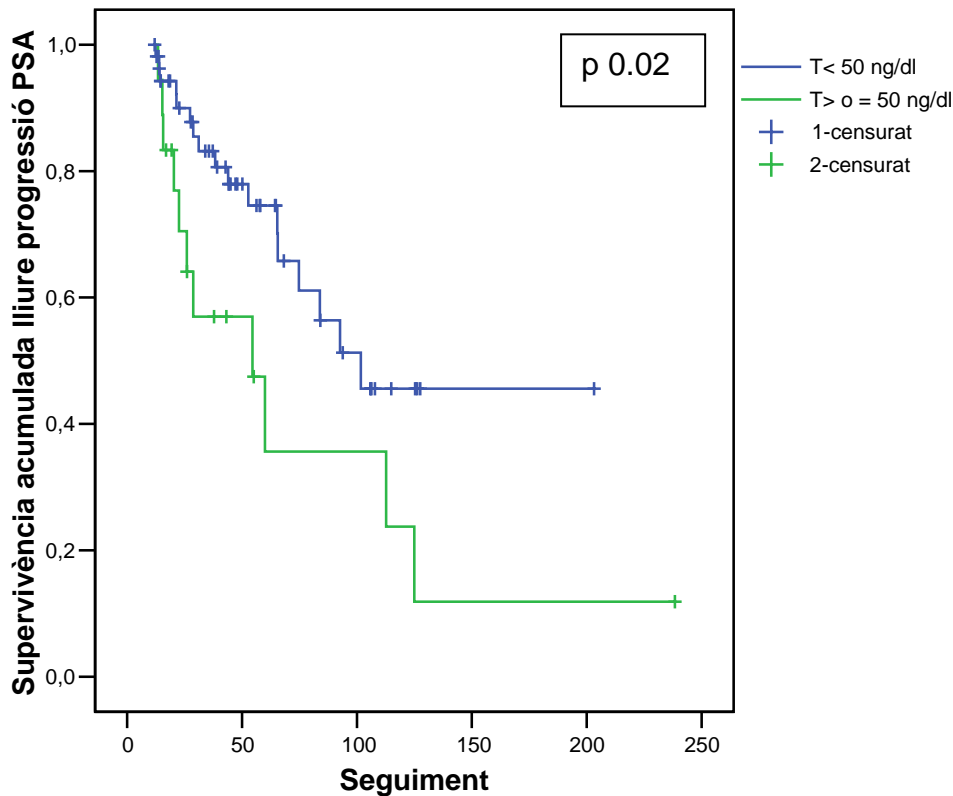
Com podem apreciar a la figura 8, si establim el punt tall en el valor de testosterona sèrica de 20 ng/dl, no objectivem diferències estadísticament significatives en relació a la supervivència lliure de progressió bioquímica entre el grup que presenta les tres determinacions de testosterona sèrica inferiors a 20 ng/dl, amb una supervivència mitja de 106 mesos (IC 95%: 97-115), i el grup que presenta alguna EIT major a 20 ng/dl, amb una supervivència mitja de 101 mesos (IC 95%: 69-134), p 0.18.

Figura 8. Supervivència lliure de progressió bioquímica segons la presència o no d'EIT per sobre de 20 ng/dl.



D'altra banda, quan establim el punt de tall en el valor de testosterona sèrica de 50 ng/dl, observem diferències estadísticament significatives respecte a la supervivència lliure de progressió bioquímica entre aquells pacients amb les tres determinacions inferiors a 50 ng/dl, i els pacients amb alguna EIT per sobre de 50 ng/dl (Figura 9). Mentre que els malalts amb les tres determinacions de testosterona sèrica per sota de 50 ng/dl presenten una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 126 mesos (IC 95%: 98-154), el grup de pacients amb alguna EIT major a 50 ng/dl presenta una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 72 mesos (IC 95%: 33-111), p 0.02.

Figura 9. Supervivència lliure de progressió bioquímica segons la presència o no d'EIT per sobre de 50 ng/dl.



En l'anàlisi multivariant, varem utilitzar el mètode de regressió de Cox condicional per passos cap endavant (forward conditional stepwise). A l'anàlisi estadístic s'hi van introduir les variables següents: edat qualitativa (menor o igual a 70 anys versus major de 70 anys), suma de Gleason qualitatiu (Gleason 2-6 versus 7-10), valor de PSA inicial qualitatiu (PSA inicial menor o igual a 20 ng/ml versus major a 20 ng/ml), tipus de tractament primari (prostatectomia radical versus tractament hormonal), tipus de SA (anàlegs LHRH versus BAC), punt de tall de les EIT a 20 ng/dl (menors de 20 ng/dl versus majors o iguals a

20 ng/dl) i punt de tall de les EIT a 50 ng/dl (menors de 50 ng/dl versus majors o iguals a 50 ng/dl).

A l'estudi multivariant la regressió de Cox va mostrar que l'únic factor predictiu de supervivència lliure de progressió bioquímica eren les EIT superiors a 50 ng/dl, p 0.03 amb una raó de riscos (hazard ratio) de 2.3 i amb un IC 95%: 1.08-5.02 (Taula 9).

Taula 9. Resultats de l'anàlisi multivariant.

Variables dins l'equació

		Sig.	Exp(B)	95,0% IC per Exp(B)	
				Inferior	Superior
Pas 1	T50	,030	2,337	1,087	5,026

Variables que no estan dins l'equació(a)

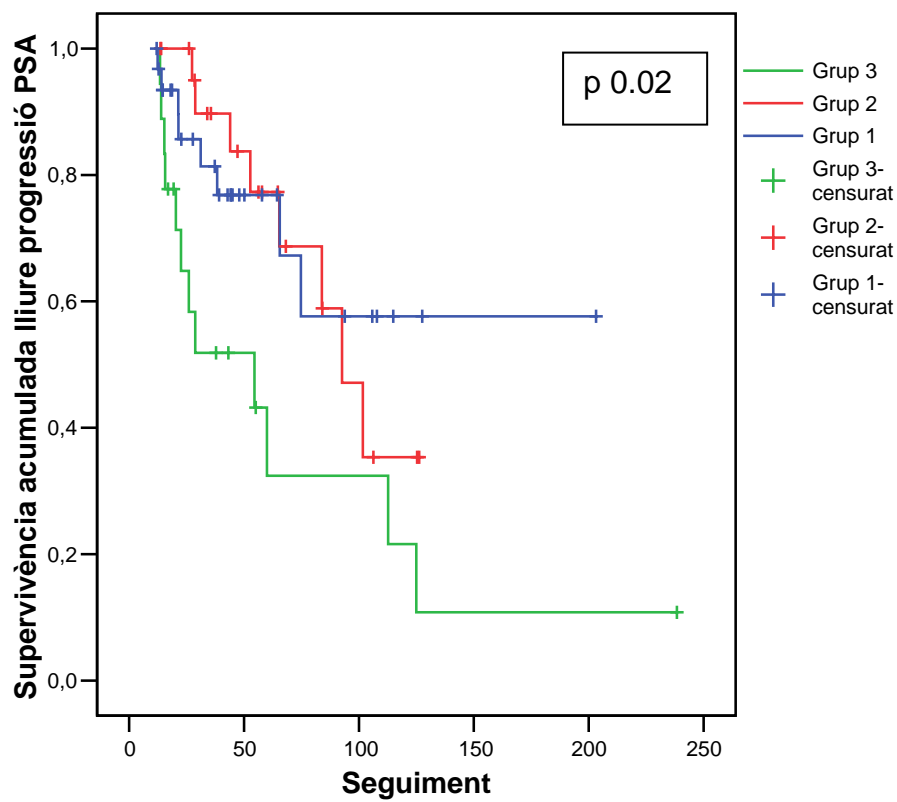
		Sig.
Pas 1	ECC	,880
	GLC	,160
	PSA0	,769
	TP	,753
	SA	,111
	T20	,661

a Chi-quadrat residual = 6,298 amb 6 gl Sig. = ,391

4.3 IMPACTE CLÍNIC DE LES ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA.

Per tal d'estudiar l'impacte clínic de les EIT, varem estudiar la supervivència acumulada lliure de progressió bioquímica realitzant unes corbes de Kaplan Meier on s'analitzava la supervivència lliure de progressió bioquímica en els grups establerts en funció del comportament dels nivells de testosterona sèrica (Figura 10). Els pacients del Grup 1 (totes tres determinacions de testosterona inferiors a 20 ng/dl) van mostrar una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 106 mesos (IC 95%: 97-115), mentre que els pacients del Grup 2 (alguna determinació amb nivells de testosterona entre 20 ng/dl i 50 ng/dl) presentaven una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 90 mesos (IC 95%: 73-108), p 0.1472. La supervivència mitja lliure de progressió bioquímica fou de 72 mesos (IC 95%: 33-111) en els pacients del Grup 3 (alguna determinació amb nivells de testosterona superiors a 50 ng/dl), la qual mostrava ser significativament inferior que l'observada en els altres dos grups, p 0.0207.

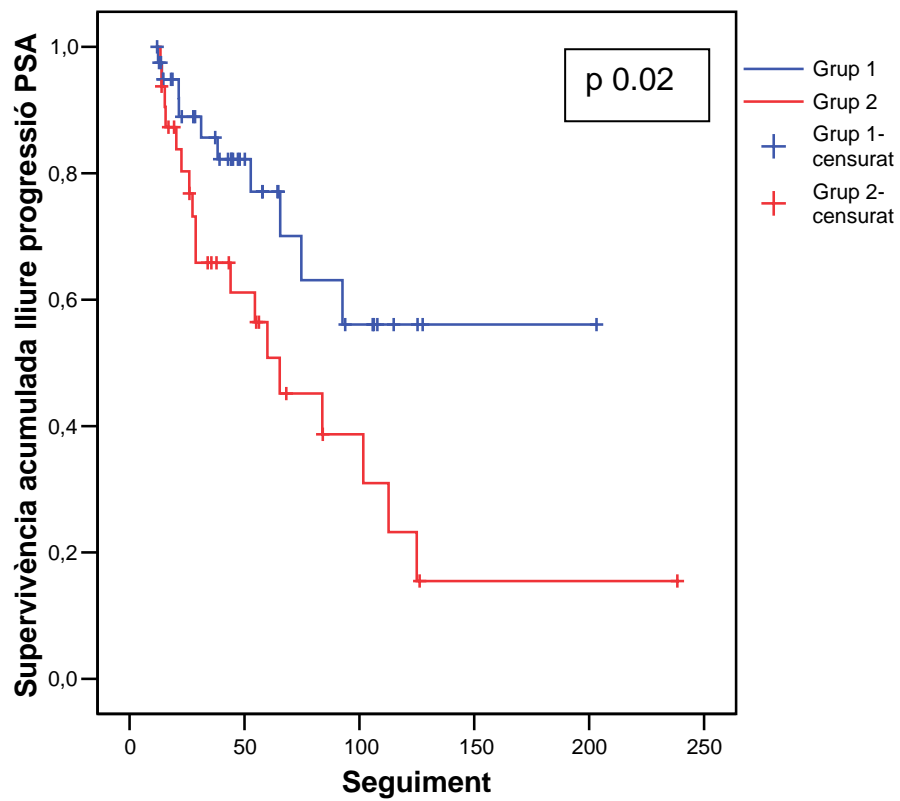
Figura 10. Supervivència mitja lliure de progressió bioquímica. Pacients amb les tres determinacions amb nivells de testosterona per sota de 20 ng/dl (Grup 1), pacients amb alguna determinació amb nivells de testosterona entre 20 ng/dl i 50 ng/dl (Grup 2) i pacients amb alguna determinació amb nivells de testosterona per sobre de 50 ng/dl (Grup 3).



4.4 REDEFINICIÓ DEL MENOR NIVELL DE TESTOSTERONA SÈRICA AMB IMPACTE CLÍNIC.

Donat que els pacients amb les tres determinacions de testosterona sèrica inferiors a 20 ng/dl (Grup 1) presentaven una supervivència lliure de progressió bioquímica major que la dels altres dos grups (Grup 2 i 3), vàrem investigar quin podia ser el nivell més baix de testosterona sèrica amb impacte clínic. Varem observar que el valor de testosterona sèrica de 32 ng/dl fou el valor més baix de testosterona que permetia de forma estadísticament significativa amb una p 0.0258, diferenciar els grups en relació amb la supervivència lliure de progressió bioquímica. Els pacients que presentaven les tres determinacions de testosterona sèrica inferiors a 32 ng/dl mostraven una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 137 mesos (IC 95%: 104-170 mesos) en contrast amb la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica que fou de 88 mesos (IC 95%: 55-121 mesos) per aquells pacients amb qualssevol EIT superior a 32 ng/dl, p 0.0258 (Figura 11).

Figura 11. Anàlisi de supervivència lliure de progressió bioquímica en funció del comportament de la testosterona sèrica, establint com a punt de tall o nivell de castració el valor de 32 ng/dl de testosterona sèrica. Grup 1: pacients amb les tres determinacions de testosterona sèrica inferiors a 32 ng/dl, Grup 2: pacients amb alguna EIT superior a 32 ng/dl.



4.5 RELACIÓ ENTRE LES ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA I L'ÚS DE BICALUTAMIDA.

Per tal d'analitzar si existia relació entre la modalitat de SA empleada i la incidència d'EIT per sobre de qualssevol nivell de testosterona sèrica (20, 32 o 50 ng/dl) varem construir unes taules de contingència (Taulas 10, 11 i 12).

Mitjançant la realització d'una taula de contingència (taula 10) que incloïa les modalitats de SA i les EIT > 20 ng/dl, vam objectivar que no hi havia relació estadísticament significativa entre la modalitat de SA que rebien els pacients i la detecció d'EIT, p 0.894. En el subgrup de pacients sotmesos a BAC amb bicalutamida, la proporció de pacients que presentava EIT > 20 ng/dl era de 16/41 (39%), mentre que aquesta era de 12/32 (37.5%) en el grup de pacients que havia rebut únicament anàlegs LHRH com a tractament de SA. A la taula 11 varem repetir el mateix procediment realitzant una taula de contingència situant el punt de tall de les EIT a 32 ng/dl. Tampoc varem objectivar en aquest cas cap relació estadísticament significativa entre la modalitat de SA i la detecció d'EIT. La proporció de malalts tractats amb BAC amb bicalutamida que presentaven EIT > 32 ng/dl era de 13/32 (40.6%), mentre que la proporció de malalts tractats amb anàlegs LHRH que presentava EIT > 32 ng/dl era de 15/41 (36.6%), p 0.810. Finalment varem repetir el procés situant el punt de tall de les EIT a 50 ng/dl. Tampoc en aquest cas vam objectivar cap relació estadísticament significativa entre la modalitat de SA i la detecció d'EIT. En aquest cas la proporció de malalts tractats amb BAC amb bicalutamida i que presentaven EIT > 50 ng/dl era de 11/45 (24.4%), mentre que la proporció de

malalts tractats únicament amb anàlegs LHRH que presentaven EIT > 50 ng/dl era de 7/28 (25%), p 0.957.

Amb aquests resultats varem descartar qualssevol relació de causalitat entre l'ús de bicalutamida i l'existència d'EIT.

Taula 10. Taula de contingència per analitzar la relació entre les EIT per sobre de 20 ng/dl i les modalitats de SA.

			EIT > 20 ng/dl		TOTAL
			NO	SI	
SA	BAC	CASOS	25	16	41
		% amb SA	55.6%	57.1%	56.2%
		% amb EIT>20	61.0%	39.0%	100%
		% del Total	34.2%	21.9%	56.2%
	Agonista LHRH	CASOS	20	12	32
		% amb SA	44.4%	42.9%	43.8%
		% amb EIT>20	62.5%	37.5%	100%
		% del Total	27.4%	16.4%	43.8%
TOTAL	CASOS	45	28	73	
	% amb SA	100%	100%	100%	
	% amb EIT>20	61.6%	38.4%	100%	
	% del Total	61.6%	38.4%	100%	

Valor p 0.894 (Pearson Chi-Square test)

Taula 11. Taula de contingència per analitzar la relació entre les EIT per sobre de 32 ng/dl i les modalitats de SA.

			EIT > 32 ng/dl		TOTAL
			NO	SI	
SA	BAC	CASOS	19	13	32
		% amb SA	42.2%	46.4%	43.8%
		% amb EIT>32	59.4%	40.6%	100%
		% del Total	26.0%	17.8%	43.8%
Agonista	LHRH	CASOS	26	15	41
		% amb SA	57.8%	53.6%	56.2%
		% amb EIT>32	63.4%	36.6%	100%
		% del Total	35.6%	20.5%	56.2%
TOTAL		CASOS	45	28	73
		% amb SA	100%	100%	100%
		% amb EIT>32	61.6%	38.4%	100%
		% del Total	61.6%	38.4%	100%

Valor p 0.810 (Pearson Chi-Square test)

Taula 12. Taula de contingència per analitzar la relació entre les EIT per sobre de 50 ng/dl i les modalitats de SA.

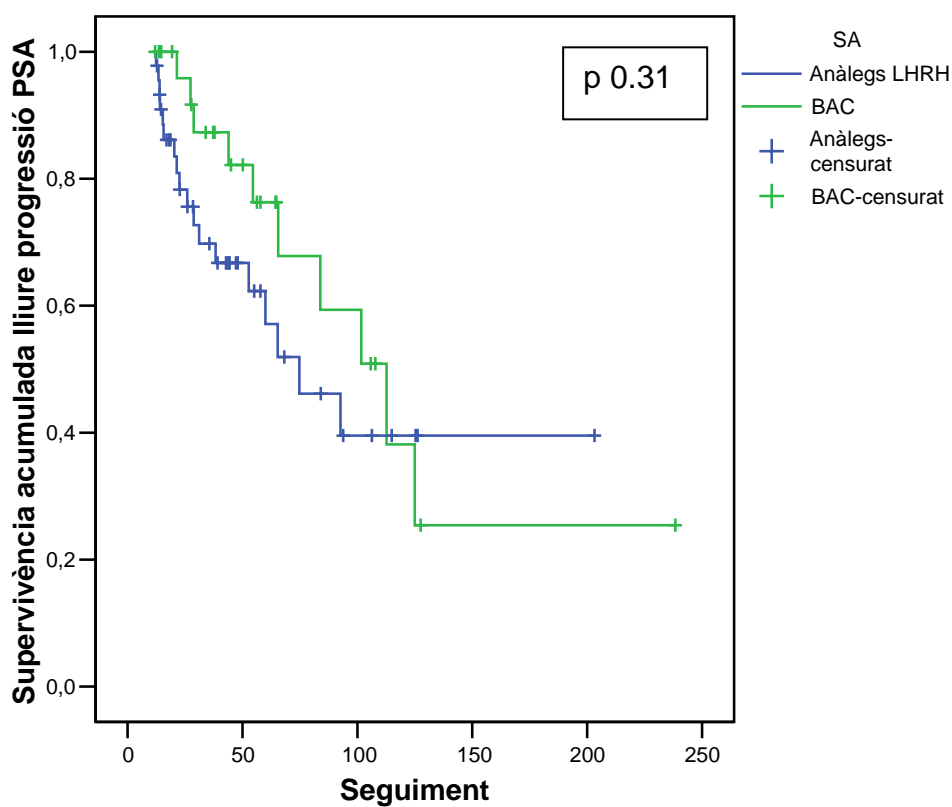
			EIT > 50 ng/dl		TOTAL
			NO	SI	
SA	BAC	CASOS	34	11	45
		% amb SA	61.8%	61.1%	61.6%
		% amb EIT>50	75.6%	24.4%	100%
		% del Total	46.6%	15.1%	61.6%
Agonista	LHRH	CASOS	21	7	28
		% amb SA	38.2%	38.9%	38.4%
		% amb EIT>50	75.0%	25.0%	100%
		% del Total	28.8%	9.6%	38.4%
TOTAL		CASOS	55	18	73
		% amb SA	100%	100%	100%
		% amb EIT>50	75.3%	24.7%	100%
		% del Total	75.3%	24.7%	100%

Valor p 0.957 (Pearson Chi-Square test).

4.6 IMPACTE DE LA MODALITAT DE SUPRESSIÓ ANDROGÈNICA EN ELS PACIENTS AMB ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA.

En aquesta sèrie de 73 pacients, el tipus de SA no es va relacionar amb la supervivència lliure de progressió bioquímica, tal i com varem observar en l'anàlisi univariant descrit anteriorment a l'apartat 4.2, i com podem observar a la Figura 12.

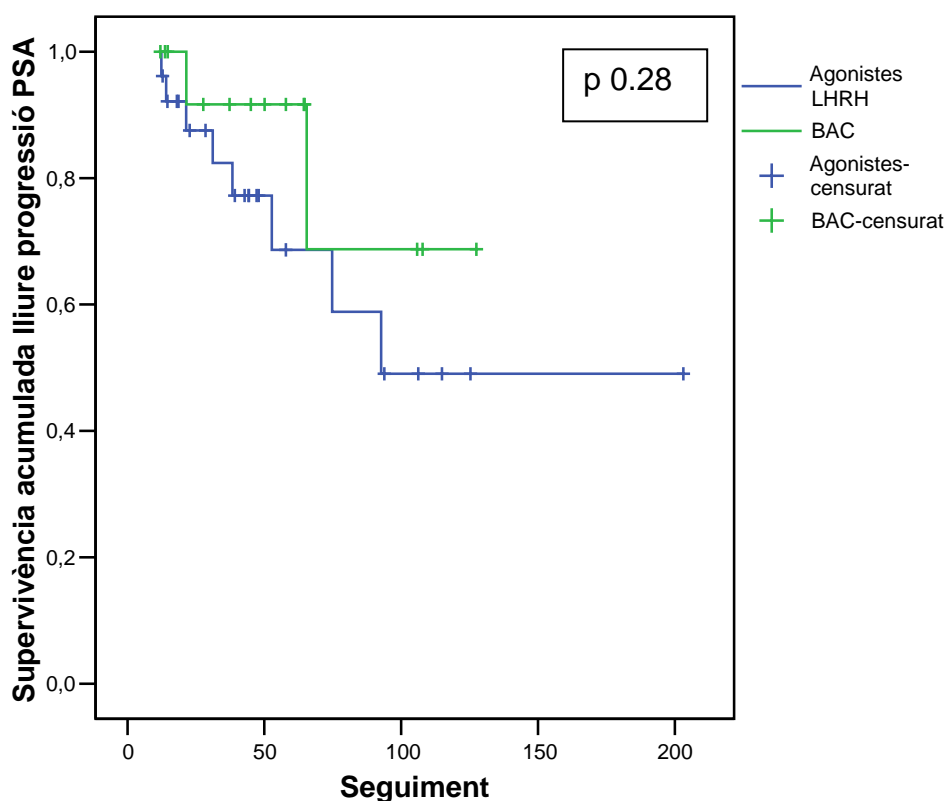
Figura 12. Supervivència lliure de progressió bioquímica en funció del tipus de SA rebuda, anàlegs LHRH versus BAC.



Varem decidir estudiar si el tipus de SA empleada; agonistes LHRH o bé BAC amb l'ús de bicalutamida, tenia alguna influència sobre la supervivència lliure de progressió bioquímica segons el comportament de la testosterona sèrica. Per aquest motiu varem dur a terme unes corbes de Kaplan Meier estudiant la supervivència lliure de progressió bioquímica en funció del tipus de SA utilitzada i per diferents punts de tall de testosterona sèrica.

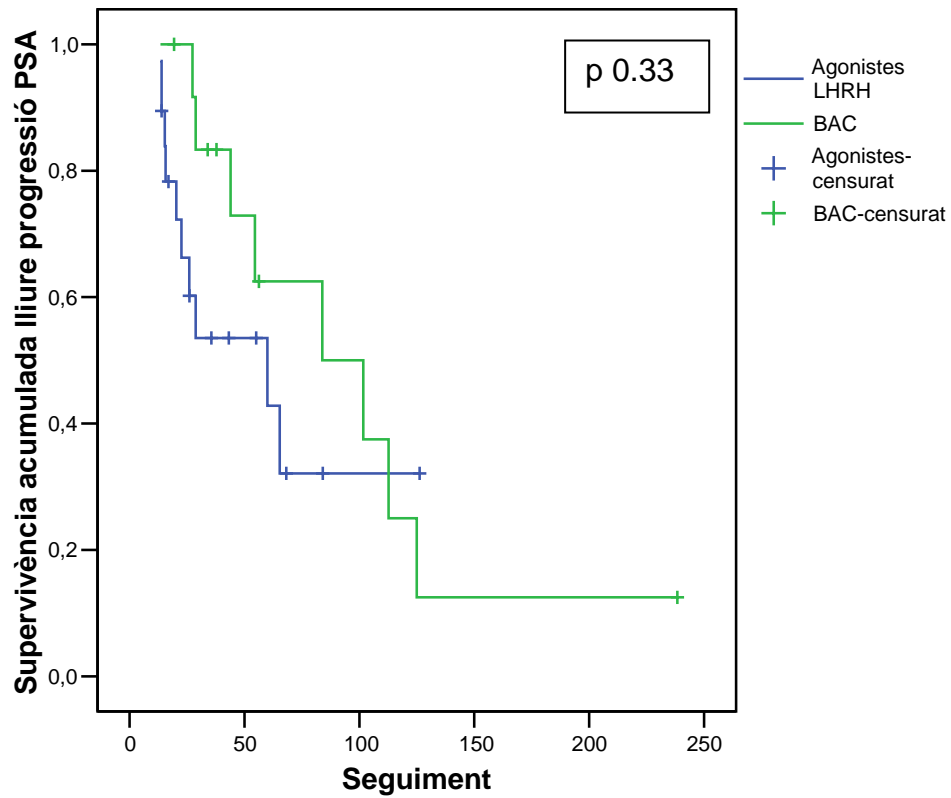
Considerant el valor de 32 ng/dl de testosterona sèrica com el menor nivell de testosterona sèrica amb rellevància clínica, varem objectivar que en aquells pacients que presentaven EIT > 32 ng/dl, la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica era de 126 mesos (IC 95%: 86-167) en el grup que rebia tractament amb agonistes LHRH, mentre que la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica era de 104 mesos (IC 95%: 77-132) en el grup que rebia BAC amb bicalutamida, sense adquirir aquestes diferències significació estadística, p 0.2830 (Figura 13).

Figura 13. Supervivència lliure de progressió bioquímica en el grup de pacients que presenten EIT per sobre de 32 ng/dl.



Tampoc varem observar diferències estadísticament significatives quan varem analitzar la supervivència lliure de progressió bioquímica en funció del tipus de SA en el grup de pacients que presentaven les tres determinacions de testosterona sèrica inferiors a 32 ng/dl. En aquest grup de pacients, aquells que van rebre agonistes LHRH presentaven una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 63 mesos (IC 95%: 39-87), mentre que la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica era de 98 mesos (IC 95%: 57-138) en els pacients tractats amb BAC amb bicalutamida, p 0,33 (Figura 14).

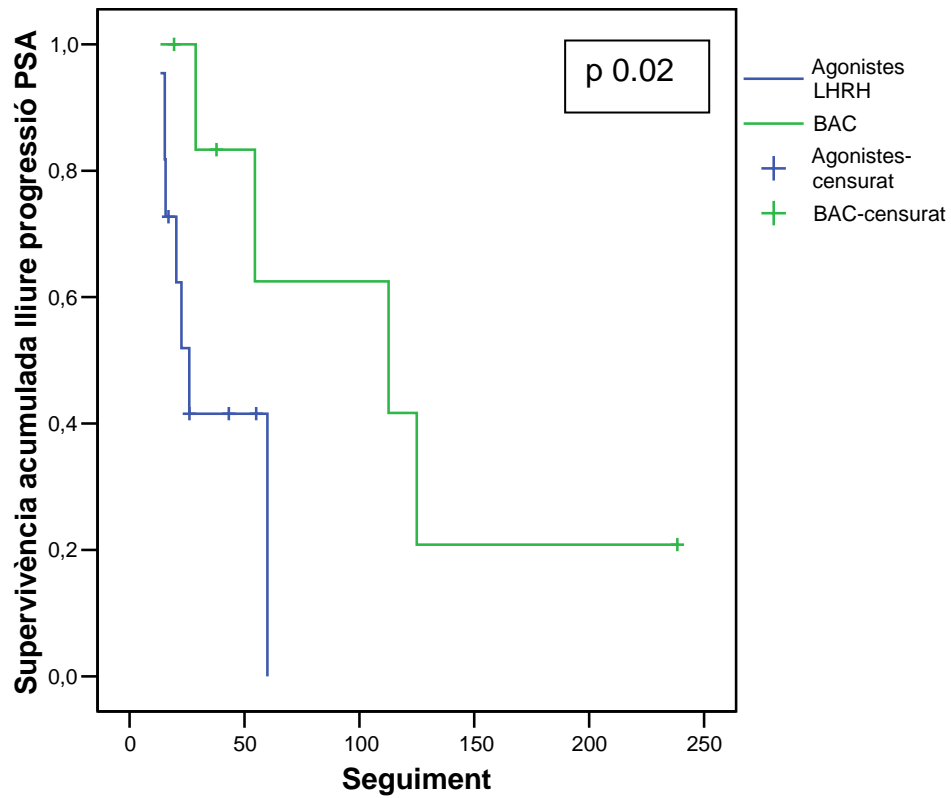
Figura 14. Supervivència lliure de progressió bioquímica en el grup de pacients que presenten les tres determinacions de testosterona sèrica per sota de 32 ng/dl.



De manera inversa a com varem procedir per trobar el menor nivell de testosterona sèrica amb rellevància clínica, varem anar incrementant el nivell de testosterona sèrica, fins que varem objectivar diferències estadísticament significatives en relació amb la supervivència lliure de progressió bioquímica a l'adoptar com a nivell de castració el valor de 50 ng/dl de testosterona sèrica.

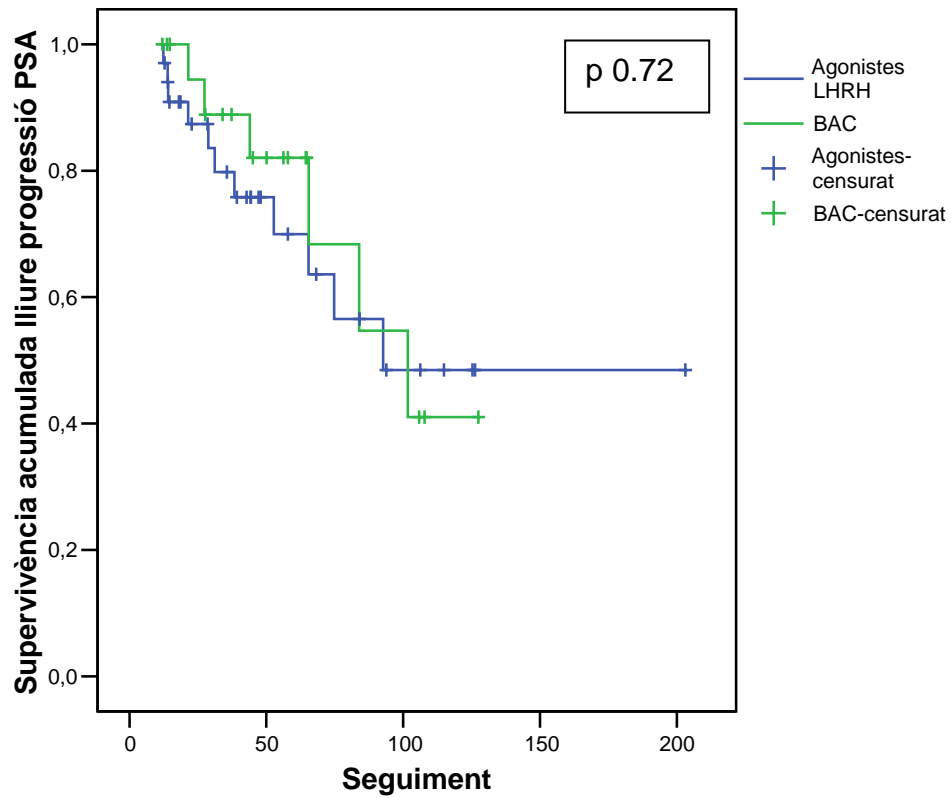
A l'estudiar el grup de pacients amb EIT > 50 ng/dl, varem observar que aquell grup de pacients tractat amb agonistes LHRH presentava una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 36 mesos (IC 95%: 23-50), mentre que els pacients tractats amb BAC amb bicalutamida presentaven una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 115 mesos (IC 95%: 53-178), essent en aquest cas les diferències estadísticament significatives, $p = 0.02$ (Figura 15).

Figura 15. Supervivència lliure de progressió bioquímica en el grup de pacients que presenten EIT per sobre de 50 ng/dl.



D'altra banda varem objectivar també diferències a l'analitzar el grup de pacients amb les tres determinacions de testosterona sèrica inferiors a 50 ng/dl, tot i que en aquest cas les diferències no van adquirir significació estadística. En aquest grup concret de malalts, la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica era de 124 mesos (IC 95%: 89-159) en els pacients tractats amb agonistes LHRH, mentre que la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica era de 92 mesos (IC 95%: 71-113) en aquells pacients tractats amb BAC, p 0.72 (Figura 16).

Figura 16. Supervivència lliure de progressió bioquímica en el grup de pacients que presenten les tres determinacions de testosterona sèrica per sota de 50 ng/dl.



Els resultats obtinguts mostren que no observem diferències estadísticament significatives en quan a supervivència lliure de progressió bioquímica si comparem les dues modalitats de SA (agonistes LHRH i BAC amb l'ús de bicalutamida) en aquells pacients amb valors de testosterona sèrica inferiors a 50 ng/dl.

Ara bé, si que observem una major supervivència lliure de progressió bioquímica en el grup de pacients amb EIT > 50 ng/dl quan aquests pacients es tracten amb BAC amb bicalutamida, essent en aquest cas aquesta major supervivència estadísticament significativa.

DISCUSSIÓ

La importància de dur a terme una SA adequada amb una supressió efectiva dels nivells de testosterona ha estat un tema sovint destacat a la literatura, basat en què la SA inadequada pot comportar una reducció de la supervivència dels pacients sotmesos a aquest tipus de tractament. De fet aquesta observació està basada en estudis antics (de fa més de 30 anys) on es valorava la utilització de DES per aconseguir la SA (Jordan et al. 1977).

Hem de tenir en compte que les EIT no són infreqüents en els pacients amb CaP sotmesos a tractament amb agonistes LHRH. Entre el 2% i el 13% dels pacients sotmesos a SA presenten EIT > 50 ng/dl de testosterona sèrica, mentre que entre el 13% i el 37.5% dels pacients presenten EIT > 20 ng/dl (Tombal and Berges 2005).

Fins a l'actualitat, no s'ha establert cap evidència referent a la implicació clínica que poden tenir les EIT en els pacients sotmesos a SA en la forma de castració mèdica. El nostre treball és el primer que estableix la existència d'una relació entre les EIT i l'interval lliure de progressió cap a l'andrògen-independència en els malalts amb CaP tractats amb SA.

Els resultats del nostre treball demostren en primer lloc que les EIT no són un fet aïllat, sinó que es tracta d'una situació que s'observa amb certa freqüència en el grup de malalts amb CaP sotmesos a castració mèdica. D'altra banda, i per primera vegada, es demostra que les EIT tenen associades implicacions clíniques en relació a la supervivència lliure de progressió bioquímica.

Paral·lelament, en el nostre estudi hem objectivat que el valor de 32 ng/dl ha estat el nivell més baix de testosterona sèrica amb implicació clínica en els malalts amb CaP sotmesos a castració mèdica. El grup de pacients que

presenten EIT per sobre de 32 ng/dl mostren una supervivència lliure de progressió bioquímica significativament inferior que aquells pacients que mantenen els nivells de testosterona sempre per sota de 32 ng/dl. Podríem considerar doncs, que el nivell òptim de castració per aquells malalts amb castració mèdica hauria de ser el de 32 ng/dl.

Hem estudiat el comportament dels nivells de testosterona sèrica i de les EIT en funció del tipus de SA rebuda, ja sigui amb anàlegs LHRH o bé amb BAC associant bicalutamida. Els nostres resultats mostren que el tipus de SA rebuda no té influència sobre la incidència d'EIT, de manera que el percentatge de pacients que presenten EIT és pràcticament el mateix en el grup de malalts que varen ser tractats amb anàlegs LHRH i en el grup de malalts que varen rebre BAC amb bicalutamida, sense observar-se diferències estadísticament significatives entre ambdós grups.

Hem objectivat també que l'administració de bicalutamida associada al tractament amb anàlegs LHRH pot jugar un efecte beneficiós per aquells pacients amb EIT superiors a 50 ng/dl, nivell de testosterona considerat clàssicament com a nivell òptim de castració. L'administració conjunta de bicalutamida i anàleg LHRH va aconseguir una supervivència lliure de progressió bioquímica significativament superior en aquells malalts que presentaven EIT per sobre de 50 ng/dl, mentre que no varem observar aquests beneficis clínics en els malalts que presentaven nivells de testosterona inferiors a 50 ng/dl.

A continuació passem a discutir els punts exposats anteriorment.

5.1 COMPORTAMENT DELS NIVELLS DE TESTOSTERONA SÈRICA.

En aquest treball s'ha dut a terme un anàlisi d'una sèrie de determinacions dels nivells de testosterona sèrica en un grup de pacients amb CaP tractats amb SA. Tots els pacients participants en l'estudi disposaven de tres determinacions consecutives dels nivells de testosterona sèrica, obtingudes a intervals de 6 mesos. Un 43.8% dels pacients estudiats ha presentat les tres determinacions per sota de 20 ng/dl de testosterona, mentre que en el 31.5% dels malalts detectàvem EIT entre 20 i 50 ng/dl, i en el 24.7% dels pacients hem observat EIT superiors a 50 ng/dl.

En un article publicat recentment, Tombal i Berges revisen diversos treballs analitzant quin percentatge de pacients amb CaP tractats amb agonistes LHRH no arriben a aconseguir nivells de castració un cop iniciada la SA (Tombal and Berges 2005). Els autors d'aquest treball descriuen que entre el 13-35% dels pacients no són capaços d'adquirir nivells de testosterona sèrica inferiors a 20 ng/dl, mentre que el percentatge de malalts que no aconsegueixen nivells de castració disminueix situant-se en el 3-13% si considerem el nivell de castració de 50 ng/dl de testosterona sèrica. Dins dels treballs revisats per Tombal i Berges, destaquen l'estudi dut a terme per Morote et al (Morote et al. 2005), on es revisa el comportament de la testosterona lliure en els pacients sotmesos a SA. La població estudiada en aquest treball constava de 191 pacients, 135 dels quals presentaven un CaP avançat i rebien tractament amb SA, 91 amb BAC associant bicalutamida i 46 pacients rebien únicament l'anàleg LHRH trimestral. Tot i que no era l'objectiu primari del seu treball, Morote descriu que el 14.1% dels pacients sotmesos a SA no assolien

el nivell de castració de 50 ng/dl de testosterona sèrica. Morote et al varen publicar un any més tard un altre treball on s'analitzava el percentatge de pacients tractats amb SA que no eren capaços d'aconseguir o de mantenir uns nivells sèrics de testosterona dins els nivells de castració. En aquest estudi es situava el nivell de castració a 50 ng/dl de testosterona sèrica. Els pacients es dividien en tres grups; un grup control format per 90 pacients sotmesos a prostatectomia radical, i dos grups a estudi amb CaP avançat. Un dels grups a estudi estava format per 93 pacients que rebien tractament amb BAC, mentre que l'altre grup a estudi estava format per 51 pacients tractats únicament amb anàlegs LHRH. Amb un seguiment mig de 42 mesos, Morote et al reporten en aquest treball que el 10% dels pacients tractats amb BAC i el 12.5% dels pacients tractats amb anàlegs LHRH presentaven uns nivells de testosterona superiors a 50 ng/dl (Morote et al 2006). Oefelein va publicar els resultats del seu treball l'any 2000 (Oefelein et al. 2000) on estudiava un grup de 38 malalts amb CaP sotmesos a castració mèdica amb anàlegs LHRH. Aquest treball va reportar que un 5% dels pacients no aconseguien el nivell de castració quan aquest es situava a 50 ng/dl, mentre que el percentatge de pacients que no aconseguien el nivell de castració es situava en el 13% quan s'adoptava el valor de 20 ng/dl de testosterona sèrica. És important destacar que establint com a nivell de castració el valor de 20 ng/dl, fins el 56.2% dels nostres pacients no aconseguirien un SA adequada, percentatge molt superior al publicat per Tombal i Berges en la seva revisió (Tombal and Berges 2005). Les diferències entre els nostres resultats i els resultats publicats a la revisió duta a terme per Tombal es poden explicar pel nombre i per la cadència amb la que es realitzen les determinacions de testosterona, així com també per la durada del

seguiment dels nostres pacients. El treball de Morote (Morote et al. 2005) consisteix en un estudi transversal on només s'analitza el valor d'una determinació de testosterona per cada pacient, mentre que Oefelein (Oefelein et al. 2000) duu a terme determinacions de testosterona cada 28 dies, realitzant-se la primera el dia 90 després de l'última administració d'anàleg trimestral. En el treball d'Oefelein no s'especifiquen quantes determinacions es realitzen a cada pacient. Tanmateix, els pacients estudiats per Oefelein presentaven una durada mitja de la SA de 12.2 mesos, amb un IC 95% que es situava entre els 7 i els 18 mesos. En el nostre treball disposàvem d'una població a estudi major (73 pacients), amb tres determinacions de testosterona sèrica per cada malalt separades 6 mesos cada una d'elles, i la durada mitja de la SA en la nostra població a estudi va ser de 54.1 mesos amb un IC 95% que es situava entre 12 i 238 mesos. El major nombre de casos, el major nombre de determinacions i sobretot el seguiment més llarg de la nostra població, podrien explicar les diferències entre els percentatges de malalts que no aconsegueixen nivells de castració que hem observat en el nostre treball respecte als publicats pels treballs revisats per Tombal i Berges.

Hem de tenir en compte que les EIT es defineixen com les elevacions de testosterona sèrica en els pacients tractats amb qualsevol modalitat de SA, un cop s'ha aconseguit prèviament el nivell de castració establert. En una altra revisió, Tombal (Tombal 2005) analitza diversos articles conclouent que les EIT es donen en un percentatge que varia entre el 2 i el 13% dels pacients amb CaP tractats amb agonistes LHRH. Hem de tenir en compte que els tres articles revisats en el seu treball adoptaven com a nivell de castració el valor de testosterona sèrica de 50 ng/dl. Dels tres articles revisats per Tombal, el treball

de Sarosdy (Sarosdy et al. 1999) és el que objectiva el menor percentatge d'EIT per sobre de 50 ng/dl. Sarosdy estudia un grup de 58 pacients amb CaP localment avançat o metastàtic que rebien tractament amb goserelina 10.8 mg cada 13 setmanes. Només un pacient (un 2% de la població estudiada) va presentar una EIT a la setmana 8. Jocham et al van estudiar l'eficàcia de la leuprolida 11.25 mg depot en un grup format per 62 pacients amb CaP avançat (Jocham et al. 1998). El 6.5% dels pacients varen presentar alguna EIT per sobre de 50 ng/dl. Dos dels quatre pacients que van presentar EIT ho van fer de forma puntual i en una única determinació, mentre que un tercer pacient va presentar diverses fluctuacions dels nivells de testosterona durant el seguiment que fou de 42 mesos. Un quart pacient va presentar progressió local de la malaltia coincidint amb l'EIT major de 50 ng/dl, essent clar en aquest cas que es podia considerar l'EIT com un fracàs del tractament amb SA. Finalment l'últim treball revisat per Tombal fou l'estudi publicat per Khan l'any 1998 (Khan et al. 1998). Khan va estudiar també l'eficàcia de la leuprolida 11.25 mg depot en un grup més reduït de pacients. La població estudiada en aquest treball agrupava 24 pacients amb diagnòstic de CaP avançat. Khan va objectivar que fins el 12.5% dels seus pacients presentaven EIT per sobre de 50 ng/dl. Els nostres resultats mostren un percentatge sensiblement superior d'EIT (24.7%) quan adoptem com a nivell de castració el de 50 ng/dl. A més, hem objectivat que el 66.2% dels nostres pacients presenten EIT superiors a 20 ng/dl. Oefelein (Oefelein et al. 2000) va publicar que fins el 13% de pacients tractats amb anàlegs LHRH depot presentaven nivells de testosterona sèrica compresos entre 20 i 50 ng/dl. De nou objectivem diferències entre els nostres resultats i els publicats a la literatura. Tal i com hem comentat anteriorment, pensem que

aquestes diferències es podrien explicar novament pel fet que el nostre treball presenta un major nombre de casos estudiats, amb un major nombre de determinacions de testosterona sèrica i una població a estudi amb un seguiment superior que la resta de publicacions. Un altre aspecte que podria explicar el major percentatge d'EIT observat en el nostre treball és que la nostra població d'estudi ha rebut diversos tipus d'anàlegs LHRH, mentre que el treball de Sarosdy (Sarosdy et al. 1999) estudiava malalts tractats amb goserelina i els treballs de Jocham i Khan estudiaven malalts tractats amb leuprolida (Jocham et al. 1998; Khan et al. 1998). Tot i que actualment no existeix cap publicació que compari els diferents anàlegs LHRH disponibles al mercat, s'ha assumit que no presenten diferències en quan a eficàcia i perfil d'efectes secundaris. No podem descartar que una possible explicació del major percentatge d'EIT que hem observat respecte als treballs anteriorment esmentats sigui deguda a l'heterogeneïtat de la nostra població a estudi respecte al tipus d'anàleg LHRH rebut. Malgrat tot, pensem que el percentatge de pacients que no adquireixen valors de 20 ng/dl en el nostre estudi és rellevant ja que en l'actualitat no existeixen gaires publicacions a la literatura que hagin estudiat les EIT per aquest nivell de castració (20 ng/dl), d'altra banda cada cop més àmpliament acceptat.

Com hem comentat en la introducció, la RAC es defineix com una elevació de les xifres de testosterona que està relacionada amb l'administració de l'agonista LHRH. Per diferenciar-la del "flare phenomenon" la RAC no es produeix després de la primera administració de l'agonista LHRH, sinó després de la segona o subsegüents administracions del fàrmac. Consisteix en l'elevació de les xifres de testosterona per sobre de 50 ng/dl, detectada en les

primeres 12 hores després de l'administració de l'agonista LHRH (Perez-Marreno et al. 2002; Sharifi et al. 2002). En el nostre estudi, l'extracció de la mostra sanguínia es realitzava entre les setmanes 8 i 12 després de l'administració trimestral de l'agonista LHRH depot, i entre les 08:00 i les 10:00 hores del matí per tal d'evitar variacions circadianes dels nivells de testosterona sèrica. En cap cas es va dur a terme la determinació dels nivells sèrics de testosterona el mateix dia de l'administració de l'anàleg LHRH. D'aquesta manera, podem afirmar que totes les elevacions de les xifres de testosterona que hem objectivat corresponen a EIT i no a RAC. Per aquest motiu no hem analitzat la incidència de RAC en el nostre estudi.

5.2 NIVELL DE CASTRACIÓ I IMPACTE CLÍNIC DE LES ELEVACIONS DE TESTOSTERONA PER SOBRE DEL NIVELL DE CASTRACIÓ.

Clàssicament s'havia adoptat el nivell de testosterona de 50 ng/dl com el nivell òptim de castració. Aquest fet venia motivat perquè les tècniques de laboratori no permetien detectar nivells més baixos de testosterona sèrica. Per tant, el criteri d'adoptar el valor de 50 ng/dl com a nivell de castració no es basava en cap estudi que demostrés que presentar uns nivells de testosterona superiors a 50 ng/dl tingués cap repercussió clínica sobre el malalt. La Food and Drug Administration dels Estats Units d'Amèrica va aprovar el nivell de castració situat a 50 ng/dl de testosterona sèrica després que Sharifi dugués a terme un estudi fase III on s'estudiava la leuprolida depot en el tractament del CaP avançat (Sharifi et al. 1996). Es tractava d'un estudi fase III, multicèntric i obert que avaluava l'eficàcia i la seguretat de la leuprolida depot 7.5 mg mensual, administrada per via intramuscular cada 4 setmanes en 56 pacients amb CaP en estadi D2 que no havien rebut prèviament cap tractament sistèmic. Es varen monitoritzar els nivells de testosterona sèrica, LH i de leuprolida sèrica durant les 24 setmanes que va durar l'estudi. Es va definir el nivell de castració en el valor de 50 ng/dl de testosterona sèrica, i de fet, un cop assolit el nivell de castració cap pacient va presentar elevacions de la testosterona sèrica (definides com dos valors consecutius superiors a 50 ng/dl) durant les 24 setmanes que va durar l'estudi.

Durant la dècada dels noranta, s'han desenvolupat noves tècniques de determinació de testosterona que ens donen la possibilitat de detectar nivells de testosterona inferiors. Amb l'aparició d'aquestes tècniques més modernes

basades en la quimioluminiscència, s'han dut a terme nous estudis que han objectivat que la castració quirúrgica aconsegueix valors de testosterona al voltant de 20 ng/dl (Kaisary et al. 1991; Rohl et al. 1992; Lin et al. 1994; Vogelzang et al. 1995; Oefelein et al. 2000). Kaisary va dur a terme un estudi que incloïa 358 pacients amb CaP metastàtic no tractats anteriorment, i els va randomitzar a rebre tractament amb goserelina 3.6 mg administrada subcutàneament cada 28 dies o a sotmetre's a orquiectomia bilateral. Kaisary va objectivar que ambdós tipus de SA eren igual d'efectius a l'hora d'aconseguir uns nivells de testosterona sèrica per sota del nivell de castració (inferiors a 50 ng/dl). Tot i així, Kaisary va objectivar que els pacients sotmesos a orquiectomia presentaven uns nivells mitjos de testosterona que rondaven els 25 ng/dl (Kaisary et al. 1991). D'altra banda, Rohl i Beuke (Rohl and Beuke 1992) van estudiar els nivells de testosterona i DHT en 84 pacients amb CaP, 40 dels quals foren tractats amb orquiectomia. Els pacients tractats amb orquiectomia presentaven uns nivells mitjos de testosterona sèrica de 20 ng/dl. Lin també va publicar uns resultats similars al 1994 (Lin et al. 1994). Lin va comparar el temps que trigaven a assolir el nivell de castració 13 pacients amb CaP metastàtic tractats amb orquiectomia respecte a 7 pacients amb CaP metastàtic tractats amb 3 mg diaris de DES. Els pacients tractats amb orquiectomia assolien el nivell de castració 100 cops més ràpid que els pacients que rebien DES, presentant els primers uns nivells mitjos de testosterona sèrica de 20 ng/dl. Amb el mateix disseny que el treball de Kaisary, Vogelzang (Vogelzang et al. 1995) va dur a terme un estudi sobre 283 pacients amb CaP en estadi D2 als que va randomitzar a rebre goserelina 3.6 mg subcutanis cada 28 dies o orquiectomia bilateral. A la quarta setmana

d'iniciar-se el tractament, els pacients que van rebre goserelina presentaven uns nivells mitjos de testosterona de 20.9 ng/dl, mentre que els nivells mitjos de testosterona dels pacients sotmesos a orquiectomia eren de 20 ng/dl. Finalment, Oefelein va publicar l'any 2000 un estudi on mitjançant l'ús de tècniques d'immunoassaig amb quimioluminiscència, s'avaluaven de forma prospectiva els nivells de testosterona sèrica en 33 pacients amb CaP avançat després de ser sotmesos a orquiectomia bilateral. La determinació dels nivells de testosterona es va realitzar, de mitja, 33 mesos després de l'orquiectomia, amb un IC 95% que variava entre els 23 i 42 mesos. El valor mig de testosterona sèrica obtingut fou de 15 ng/dl amb un IC 95% que variava entre 12 i 17 ng/dl, i amb uns valors màxims i mínims de testosterona sèrica observats en els 33 pacients estudiats que foren de 30 ng/dl i inferiors a 10 ng/dl, respectivament (Oefelein et al. 2000).

Els resultats d'aquestes publicacions han motivat que es discutís quin era el nivell de castració òptim pels malalts amb CaP sotmesos a castració farmacològica. Sempre ha existit la tendència de pensar que els pacients tractats amb SA farmacològica tenen una evolució clínica i analítica similar a la dels pacients sotmesos a castració quirúrgica. Hem de recordar que l'orquiectomia ha estat el tractament estàndard del CaP avançat fins a l'aparició dels anàlegs LHRH. Avui en dia sabem que tant l'orquiectomia com els anàlegs LHRH tenen una eficàcia i un perfil de seguretat similars, i que ambdues modalitats de SA presenten unes taxes de resposta subjectives i objectives així com un índex de fracassos similars. Tant l'estudi publicat per Kaisary (Kaisary et al. 1991) com el publicat per Vogelzang (Vogelzang et al. 1995) ja comentats anteriorment, on es compara l'ús de goserelina 3.6 mg subcutània administrada

cada 28 dies amb l'orquiectomia bilateral en pacients amb CaP metastàtic, no objectiven diferències entre ambdós tipus de tractaments en qüestió de supervivència, resposta, tolerabilitat i fracàs del tractament. La igualtat d'ambdues formes de SA queda reflectida també en els resultats que ens aporta el meta-anàlisi publicat per Seidenfeld (Seidenfeld et al. 2000) on es comparen els anàlegs LHRH amb l'orquiectomia i amb el tractament amb DES en els pacients amb CaP avançat. Destaquen d'aquest treball els resultats que mostren que no hi ha diferències en termes de supervivència global entre l'ús d'agonistes LHRH i l'orquiectomia. La "Odds Ratio" va mostrar que els agonistes LHRH eren essencialment equivalents a l'orquiectomia (Odds Ratio 1.1262 amb IC 95%, 0.915-1.386). A més tampoc es van objectivar diferències en termes de supervivència global entre els diferents tipus d'agonistes LHRH.

El fet que els pacients castrats quirúrgicament presentin nivells de testosterona sèrica al voltant de 20 ng/dl, ha motivat que la tendència actual sigui la d'adoptar el valor de 20 ng/dl com a nou nivell de castració. Inclús alguns autors com Oefelein (Oefelein 2000), defensen que els pacients sotmesos a SA han de presentar uns nivells de testosterona com més baixos millor. Desafortunadament, aquesta decisió es pren sense disposar d'estudis que analitzin l'impacte clínic que poden tenir els nivells de testosterona tant en els pacients sotmesos a SA farmacològica com a castració quirúrgica. A més hem de tenir en compte, com hem descrit anteriorment, que amb l'adopció d'aquest nivell de castració més estricta (20 ng/dl), diversos treballs incloent els resultats del nostre estudi, han observat que molts malalts tractats amb anàlegs LHRH no són capaços d'aconseguir aquests nivells de testosterona, presentant EIT i RAC.

Com deiem anteriorment, s'ha debatut força al voltant de la qüestió de quin és el valor de testosterona que marca la castració òptima. És el valor de 50 ng/dl? O és millor adoptar el valor de 20 ng/dl, basant-nos en la referència dels malalts tractats amb orquiectomia que aconsegueixen aquestes xifres? Val la pena destacar que avui en dia no s'han demostrat encara quins beneficis clínics directes pot tenir el nivell de castració de 20 ng/dl. De fet, l'article publicat per Oefelein (Oefelein et al. 2000) on es postula de forma repetitiva que l'objectiu de la SA ha de ser el d'aconseguir el valor de testosterona més baix possible (considerant-se com a castració òptima el valor més baix detectable de testosterona) i on es proposa clarament el valor de 20 ng/dl sobre el de 50 ng/dl com a nivell òptim de castració, destaquen alguns pacients sotmesos a castració quirúrgica que presenten nivells de testosterona de fins a 30 ng/dl.

El nostre treball aporta per primera vegada uns resultats fins ara mai analitzats ni descrits. Hem estudiat l'impacte clínic dels nivells de testosterona sèrica en els pacients amb CaP sotmesos a SA farmacològica, i hem establert com a criteri per estudiar l'impacte clínic la supervivència lliure de progressió bioquímica. Hem estudiat l'impacte clínic de les EIT pels diferents nivells de castració establerts. Adoptant com a nivell de castració el valor de 20 ng/dl de testosterona sèrica, observem que els pacients amb nivells de testosterona sèrica inferiors a 20 ng/dl presenten una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 106 mesos, mentre que els pacients que presenten EIT > 20 ng/dl presenten una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 101 mesos, no essent les diferències entre aquests dos grups estadísticament significatives. D'altra banda, si establim el nivell de castració a 50 ng/dl de

testosterona sèrica, observem que la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica en els pacients que presenten nivells de testosterona inferiors a 50 ng/dl és de 126 mesos, mentre que en els pacients que presenten EIT > 50 ng/dl la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica és de 72 mesos, adquirint en aquest cas les diferències significació estadística.

5.3 REDEFINICIÓ DEL NIVELL DE CASTRACIÓ.

Pensem que els resultats que hem obtingut en el nostre estudi podrien ajudar a aclarir la discussió existent sobre quin és el millor nivell de castració. Hem comentat anteriorment que la tendència actual és la d'assumir com a nivell de castració òptim el valor de 20 ng/dl de testosterona sèrica (o inclús valors inferiors). Contràriament, els nostres resultats no mostren diferències estadísticament significatives respecte a la supervivència lliure de progressió bioquímica quan adoptem com a punt de tall el valor de 20 ng/dl de testosterona sèrica. En canvi si que hem objectivat diferències estadísticament significatives respecte a la supervivència lliure de progressió bioquímica quan hem adoptat el punt de tall de 50 ng/dl de testosterona sèrica. Per tant, si haguéssim d'escollir com a nivell de castració entre el valor de 20 ng/dl o el valor de 50 ng/dl de testosterona sèrica, seriem més partidaris d'adoptar com a nivell de castració òptim el descrit clàssicament, establert en 50 ng/dl de testosterona sèrica; tenint en compte que aquesta decisió s'adopta amb el recolzament de conèixer l'impacte clínic en termes de supervivència lliure de progressió bioquímica que poden tenir les EIT per sobre del valor de 50 ng/dl.

Un cop constatats aquests resultats, i donat que no varem detectar diferències estadísticament significatives entre els subgrups de pacients amb elevacions de testosterona per sobre de 50 ng/dl i entre 20 i 50 ng/dl, hem buscat el nou nivell de testosterona sèrica que permeti establir diferències. Hem objectivat que el valor de testosterona sèrica de 32 ng/dl és el valor més baix de testosterona que permet discriminar l'evolució clínic en termes de supervivència lliure de progressió bioquímica de forma estadísticament

significativa. Els pacients que van presentar les tres determinacions de testosterona sèrica inferiors a 32 ng/dl van mostrar una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 137 mesos, en contrast amb la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica que fou de 88 mesos per aquells pacients amb qualssevol EIT superior a 32 ng/dl.

Per tant, confirmem que agafant com a base la població del nostre estudi, el menor nivell de tall de testosterona sèrica amb impacte clínic sobre la supervivència lliure de progressió bioquímica va ser de 32 ng/dl.

5.4 RELACIÓ ENTRE LES ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA I L'ÚS DE BICALUTAMIDA.

Diversos estudis sobre la farmacocinètica i el metabolisme de la bicalutamida (Cockshott 2004), així com els treballs del grup suec sobre la monoteràpia en el CaP amb antiandrògens i més concretament amb bicalutamida (Tyrrell et al. 2006), han reportat que el tractament amb bicalutamida en forma de monoteràpia comporta una elevació de les xifres de testosterona sèrica (fins al 80%), d'estradiol i de LH. Segons postulen aquests treballs, l'increment de les xifres de testosterona sèrica seria secundari a un increment de la producció de testosterona com a resposta al bloqueig dels receptors androgènics mitjançant un mecanisme de feed-back positiu. D'altra banda, quan els pacients que reben monoteràpia amb antiandrògens són sotmesos a castració mèdica o quirúrgica, els nivells de testosterona sèrica disminueixen bruscament situant-se en valors de castració.

Malauradament no hem trobat a la literatura cap referència sobre la relació que pot tenir l'administració de bicalutamida amb la incidència d'EIT en els pacients amb CaP tractats amb anàlegs LHRH. En el nostre treball hem analitzat aquest aspecte, i hem observat que no s'objectiven diferències estadísticament significatives respecte a la incidència d'EIT en els pacients que reben tractament amb agonistes LHRH en comparació amb els pacients tractats amb BAC amb bicalutamida per cap dels nivells de tall de testosterona sèrica estudiats: 20 ng/dl, 32 ng/dl i 50 ng/dl. Situant el punt de tall de testosterona sèrica a 20 ng/dl, observem que el 39% de pacients tractats amb BAC amb bicalutamida presenten EIT en comparació amb el 37.5% de pacients

tractats amb anàlegs LHRH. Per un punt de tall de 32 ng/dl de testosterona sèrica, el 40.6% dels pacients tractats amb BAC amb bicalutamida presenten EIT en comparació amb el 36.6% de pacients tractats amb anàlegs LHRH. Finalment, situant el punt de tall a 50 ng/dl de testosterona sèrica, el 24.4% dels pacients tractats amb BAC amb bicalutamida presenten EIT en comparació amb el 25% de pacients que reben únicament tractament amb anàlegs LHRH.

5.5 IMPACTE DE LA MODALITAT DE SUPRESSIÓ ANDROGÈNICA EN ELS PACIENTS AMB ELEVACIONS INESPERADES DE TESTOSTERONA.

De forma paral·lela al debat sobre quin és el nivell de castració òptim, i un cop hem observat que l'administració associada de bicalutamida a l'anàleg LHRH no es relaciona amb un augment d'incidència de les EIT, se'ns planteja un altre tema a discutir: conèixer el paper potencialment beneficiós del BAC respecte al tractament únic amb agonistes LHRH en funció de les EIT.

Al 1982, Labrie va publicar que el tractament combinat amb un anàleg LHRH i amb flutamida augmentava el percentatge i la durada de la resposta en els pacients amb CaP quan els comparava amb un grup de pacients històrics que utilitzava com a grup control (Labrie et al. 1982). Crawford també va publicar que els pacients tractats amb BAC presentaven una supervivència mitja de 35.6 mesos, essent aquesta significativament superior a la supervivència mitja de 28.3 mesos que presentaven els pacients tractats amb anàlegs LHRH (Crawford et al. 1989). El "Prostate Cancer Trialists Collaborative Group" (PCTCG) va publicar un metaanàlisi al 1995 (Maximum 1995) que contenia dades de 22 estudis randomitzats de pacients amb CaP avançat, on es recollien 3283 morts sobre un total de 5710 pacients. El seguiment a 5 anys mostrava una tendència a major supervivència en els pacients tractats amb BAC (26.2% versus 22.8%) així com també una tendència a una menor morbiditat global (56% versus 58%), però les diferències entre els grups no adquirien significació estadística. El mateix grup va publicar 5 anys més tard una actualització del seguiment, afegint a l'anàlisi 5 estudis nous i aconseguint un total de 8275 pacients per tal d'augmentar la potència estadística (Maximum

2000). En aquesta ocasió s'objectivava una major supervivència als 5 anys en els malalts tractats amb BAC que era estadísticament significativa (25.4% versus 23.6%) però que tenia poca significació en la pràctica clínica. Hem de tenir en compte que l'antiandrògen utilitzat en combinació amb l'anàleg LHRH per dur a terme el BAC, pot tenir influència en l'evolució clínica del pacient. Klotz va publicar una revisió del BAC on es prestava especial atenció al paper de la bicalutamida (Klotz et al. 2005). En aquest article, Klotz analitza el resultat del metaanàlisi publicat l'any 2000 (Maximum 2000) on es revisava el paper del BAC enfront a l'ús de la monoteràpia amb anàlegs LHRH. Segons Klotz, el metaanàlisi dels estudis randomitzats mostra que el tipus d'antiandrògen utilitzat és rellevant. De fet el tractament combinat amb antiandrògens no esteroidals s'associava amb un benefici estadísticament significatiu sobre la supervivència global. Contràriament, el tractament combinat amb antiandrògens esteroidals s'associava amb una supervivència menor quan es comparava amb la monoteràpia amb anàlegs LHRH. Revisant el metaanàlisi, Klotz també descriu que l'ús de bicalutamida a dosis de 50 mg diaris té nombrosos avantatges sobre l'ús de nilutamida o flutamida quan s'utilitzen de forma combinada amb l'anàleg LHRH. Aquests avantatges inclouen un millor i menor perfil d'efectes secundaris, l'administració en dosis única diària, una major inhibició de l'activació androgen-independent del receptor androgènic a través d'interaccions favorables amb co-activadors i co-repressors nuclears, i l'evidència en un dels estudis randomitzats de millorar la supervivència. Klotz publica en aquest treball un anàlisi combinant dades de treballs històrics que suggereix que l'adició de 50 mg de bicalutamida a l'anàleg LHRH pot reduir la

Hazard Ratio de la mortalitat per CaP en un 20% (HR, 0.80; 95% CI, 0.66-0.98).

Altres autors han dut a terme metaanàlisis comparant la SA sola amb el BAC (Samson et al. 2002). Aquesta revisió va objectivar un augment significatiu de la supervivència global als 5 anys en el grup de pacients tractats amb BAC. Els resultats d'aquest metaanàlisi foren criticats ja que només 10 dels 21 estudis revisats i un 66% dels pacients mostraven un seguiment a 5 anys. A més tampoc es feia referència als efectes secundaris dels dos tipus de SA analitzats en aquest treball.

L'any 2004, la "Cochrane Collaboration" va revisar el BAC en el tractament del CaP avançat (Schmitt et al. 2000). El fet de realitzar la SA amb BAC comportava una millor supervivència lliure de progressió a 1 any de seguiment amb una OR de 1.38, així com també una millor supervivència lliure de càncer a 1 any de seguiment amb una OR de 1.22. D'altra banda, la supervivència lliure de malaltia només es veia millorada als 5 anys. La supervivència global també era significativament millor als 5 anys, però el fet de rebre BAC s'associava amb una major presentació d'efectes secundaris que motivaven que un 10% dels pacients deixés el tractament en comparació amb el 4% dels malalts que rebien únicament agonistes LHRH.

Podem resumir doncs, que alguns metaanàlisis han mostrat modestes millores de la supervivència global i càncer-específica amb el BAC, això sí, amb una major tendència a presentar efectes secundaris i amb una reducció de la qualitat de vida per part dels pacients sotmesos a aquesta forma de SA (Milikan 1997).

La National Comprehensive Cancer Network recomana, quan aconseguim amb agonistes LHRH uns nivells de castració inferiors a 20 ng/dl, no afegir antiandrògens, en canvi, en aquells casos en què no s'aconsegueix el nivell de castració de 20 ng/dl i que el malalt rebutgi la castració quirúrgica, seria convenient afegir un antiandrogen al tractament amb agonistes LHRH (Milikan 1997). Aquestes guies de la National Comprehensive Cancer Network són recomanacions que no han estat confirmades clínicament (Oefelein 2000).

Les troballes del nostre estudi mostren un efecte protector del fet d'afegir bicalutamida, i per tant reforcen el paper del BAC en determinats grups de pacients amb CaP. El temps que trigaven els pacients a presentar progressió bioquímica era més llarg en els pacients tractats amb BAC que en els que rebien únicament agonistes LHRH. Varem observar que en el grup de malalts que presentaven EIT per sobre de 32 ng/dl de testosterona sèrica, els pacients tractats amb BAC amb bicalutamida presentaven una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 98 mesos en comparació amb els pacients tractats amb monoteràpia amb anàlegs LHRH que presentaven una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 63 mesos. També varem objectivar diferències en el grup de malalts que no presentaven EIT per sobre de 32 ng/dl. En aquest grup, els pacients tractats amb BAC amb bicalutamida presentaven una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 126 mesos, mentre que en els pacients tractats amb anàlegs LHRH aquesta era de 104 mesos. Malgrat tot, les diferències que varem objectivar només foren estadísticament significatives quan varem estudiar les EIT agafant com a nivell de castració el valor clàssic de 50 ng/dl. En el grup de malalts amb EIT per sobre de 50 ng/dl de testosterona sèrica, la supervivència mitja lliure de progressió bioquímica

fou de 115 mesos en els pacients tractats amb BAC amb bicalutamida en comparació amb els pacients tractats amb monoteràpia amb anàlegs LHRH que presentaven una supervivència mitja lliure de progressió bioquímica de 32 mesos.

5.6 CONSIDERACIONS I LIMITACIONS DEL NOSTRE ESTUDI.

Hem de tenir en compte que la determinació dels nivells de testosterona no acostuma a ser sol·licitada de forma rutinària per la majoria d'uròlegs. D'acord amb els resultats del nostre estudi, creiem que la determinació dels nivells de testosterona hauria de formar part de la pràctica clínica diària en els pacients amb CaP tractats amb SA per tal de poder avaluar els efectes del tractament hormonal. Una forma raonable d'intentar detectar les EIT seria monitoritzant els nivells de testosterona en el mateix moment que monitoritzem els nivells de PSA. D'aquesta manera tindrem la possibilitat d'estudiar en funció dels resultats obtinguts l'eficàcia del tractament amb agonistes LHRH, així com de considerar la indicació del tractament amb BAC associant l'administració de bicalutamida.

També hem de mencionar que en el nostre treball no s'han dut a terme determinacions per tal de conèixer els nivells plasmàtics de LH. Una causa de supressió inadequada dels nivells de testosterona en els pacients tractats amb agonistes LHRH pot ser la hiperproducció de LH per part d'adenomes hipofisaris (Guess and Scholz 2001). Alguns autors han descrit l'existència de tumors hipofisaris que poden confondre el tractament amb agonistes LHRH (Ogan 1998). Aquests autors recomanen mesurar els nivells de LH en aquells pacients tractats amb agonistes LHRH que no aconsegueixen nivells de castració de testosterona sèrica. Els adenomes hipofisaris secretors de LH es consideren extremadament rars i infreqüents. Snyder (Snyder 1985) va publicar que es desconeix la freqüència que representen els adenomes de cèl·lules

gonadotròpiques en el global d'adenomes pituïtaris, tot i que probablement aquesta freqüència sigui major que la sospitada prèviament.

D'altra banda, l'estudi ha estat dissenyat únicament per analitzar el comportament dels nivells de testosterona sèrica en pacients amb CaP sotmesos a SA. L'estudi s'ha basat en l'anàlisi de tres determinacions de testosterona sèrica per cada pacient a intervals de 6 mesos. Paral·lelament i fora d'aquest estudi, hem dut a terme un anàlisi de les variacions individuals de testosterona sèrica que ens ha permès observar que el fet que un pacient presenti tres determinacions de testosterona sèrica per sota de 32 ng/dl descarta el fet que aquest pacient presenti a posteriori EIT per sobre de 32 ng/dl.

Som conscients que el nostre estudi té diverses limitacions. Es tracta d'un estudi de casos i controls que s'ha dut a terme de forma retrospectiva, de manera que es classificaria amb un nivell d'evidència 3b i amb un grau de recomanació tipus B segons la classificació proposada per la Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence al Maig de 2001 (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). D'altra banda l'objectiu principal del treball ha estat l'estudi de la supervivència lliure de progressió bioquímica en un grup de pacients amb CaP tractats amb SA que presenten EIT, sense analitzar aspectes referents a la progressió clínica ni a la mortalitat global o càncer-específica dels pacients estudiats.

Pensem que s'hauria de dur a terme un estudi prospectiu que inclogués un major nombre de pacients a estudi. Els pacients haurien de presentar CaP essent tributaris de tractament amb SA, i s'haurien de randomitzar a rebre tractament amb BAC amb bicalutamida o anàlegs LHRH. El disseny de l'estudi

hauria d'estar orientat, a més d'analitzar la supervivència lliure de progressió bioquímica, a analitzar la progressió clínica i la mortalitat càncer-específica com a objectius primaris, de manera que es poguessin confirmar els resultats que hem obtingut en el nostre estudi.

CONCLUSIONS

1. Un percentatge considerable dels malalts amb CaP sotmesos a SA farmacològica que hem estudiat presenta EIT per sobre dels nivells de castració fins ara descrits. Hem observat que dels 73 pacients estudiats, el 24.7% presenta EIT > 50 ng/dl, mentre que el 56.2% dels pacients presenta EIT > 20 ng/dl.

2. Adoptant com a nivell de castració el valor de 20 ng/dl de testosterona sèrica, no hem objectivat diferències estadísticament significatives respecte a la supervivència lliure de progressió bioquímica entre els malalts que presenten EIT > 20 ng/dl i els malalts que presenten nivells de testosterona sèrica per sota de 20 ng/dl. D'altra banda, adoptant com a nivell de castració el valor de 50 ng/dl de testosterona sèrica, hem objectivat que els pacients que presenten EIT > 50 ng/dl, presenten una menor supervivència mitja lliure de progressió bioquímica en comparació amb els pacients que presenten nivells de testosterona sèrica per sota de 50 ng/dl, essent les diferències estadísticament significatives.

3. El valor de testosterona sèrica de 32 ng/dl és el valor més baix de testosterona que permet diferenciar els grups en relació a la supervivència lliure de progressió bioquímica de forma estadísticament significativa. La supervivència mitja lliure de progressió bioquímica era de 88 mesos en els pacients amb EIT > 32 ng/dl, mentre que augmentava a 137 mesos en els pacients que mantenien els nivells de testosterona sèrica per sota de 32 ng/dl.

4. No hem observat diferències estadísticament significatives respecte a la distribució d'EIT en funció del tipus de SA per cap dels nivells de tall de testosterona sèrica estudiats: 20 ng/dl, 32 ng/dl i 50 ng/dl. No hem objectivat, doncs, cap relació de causalitat entre l'ús de bicalutamida i la incidència d'EIT pels nivells de 20 ng/dl, 32 ng/dl i 50 ng/dl de testosterona sèrica.

5. L'ús de bicalutamida associada al tractament amb anàlegs LHRH ofereix una major supervivència lliure de progressió bioquímica en pacients amb EIT per sobre de 32 ng/dl. No obstant, les diferències només adquirien significació estadística per aquells pacients amb EIT per sobre de 50 ng/dl.

BIBLIOGRAFIA

A

- Abbou, C. C., Salomon, L., Hoznek, A., Antiphon, P., Cicco, A., Saint, F., et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology* 55(5): 630-4, 2000.
- Abrahamsson, P. A. Treatment of locally advanced prostate cancer--a new role for antiandrogen monotherapy? *Eur Urol* 39 Suppl 1: 22-8, 2001.
- Adolfsson, J. Deferred treatment of low grade stage T3 prostate cancer without distant metastases. *J Urol* 149(2): 326-8; discussion 328-9, 1993.
- Albertsen, P. C., Hanley, J. A., Gleason, D. F. and Barry, M. J. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama* 280(11): 975-80, 1998.
- Allepuz Losa, C. A., Sanz Velez, J. I., Gil Sanz, M. J., Mas, L. P. and Rioja Sanz, L. A. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 154(4): 1407-11, 1995.
- Anderson, J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 91(5): 455-61, 2003.
- Anfossi, E., Rossi, D., Grisoni, V., Sauvan, R., Bladou, F. and Serment, G. [What is the role of the correspondence of free PSA/total PSA in the staging of local prostate cancer? Series of 50 radical prostatectomy cases]. *Prog Urol* 9(3): 479-82, 1999.
- Applewhite, J. C., Matlaga, B. R. and McCullough, D. L. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 168(2): 500-3, 2002.

- Aus, G., Ahlgren, G., Bergdahl, S. and Hugosson, J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate--risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 77(6): 851-5, 1996.
- Aus, G., Ahlgren, G., Hugosson, J., Pedersen, K. V., Rensfeldt, K. and Soderberg, R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephrol* 31(6): 541-4, 1997.
- Aus, G., Becker, C., Franzen, S., Lilja, H., Lodding, P. and Hugosson, J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol* 45(2): 160-5, 2004.
- Aus, G., Bergdahl, S., Hugosson, J., Lodding, P., Pihl, C. G. and Pileblad, E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50--66 years. Implications for sampling order. *Eur Urol* 39(6): 655-60; discussion 661, 2001.

B

- Babaian, R. J., Sayer, J., Podoloff, D. A., Steelhammer, L. C., Bhadkamkar, V. A. and Gulfo, J. V. Radioimmunosintigraphy of pelvic lymph nodes with 111indium-labeled monoclonal antibody CYT-356. *J Urol* 152(6 Pt 1): 1952-5, 1994.
- Bader, P., Burkhard, F. C., Markwalder, R. and Studer, U. E. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 168(2): 514-8; discussion 518, 2002.

- Bae, D. C. and Stein, B. S. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 172(6 Pt 1): 2137-44, 2004.
- Bagshaw, M. A., Cox, R. S. and Ray, G. R. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr*(7): 47-60, 1988.
- Beckendorf, V., Guerif, S., Le Prise, E., Cosset, J. M., Lefloch, O., Chauvet, B., et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60(4): 1056-65, 2004.
- Benson, M. C., Whang, I. S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S. A., Olsson, C. A., et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 147(3 Pt 2): 815-6, 1992.
- Berruti, A., Tucci, M., Terrone, C., Gorzegno, G., Scarpa, R. M., Angeli, A., et al. Background to and management of treatment-related bone loss in prostate cancer. *Drugs Aging* 19(12): 899-910, 2002.
- Black, R. J., Bray, F., Ferlay, J. and Parkin, D. M. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 33(7): 1075-107, 1997.
- Boccon-Gibod, L., Bertaccini, A., Bono, A. V., Dev Sarmah, B., Holtl, W., Mottet, N., et al. Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. *Int J Clin Pract* 57(3): 187-94, 2003.
- Bolla, M., Collette, L., Blank, L., Warde, P., Dubois, J. B., Mirimanoff, R. O., et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external

- irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360(9327): 103-6, 2002.
- Bray, F., Sankila, R., Ferlay, J. and Parkin, D. M. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 38(1): 99-166, 2002.
- Brown, M. L., Lipscomb, J. and Snyder, C. The burden of illness of cancer: economic cost and quality of life. *Annu Rev Public Health* 22: 91-113, 2001.
- Bruchofsky, N., Rennie, P. S., Lesser, B. and Sutherland, D. J. The influence of androgen receptors on the concentration of androgens in nuclei of hormone-responsive cells. *J Steroid Biochem* 6(5): 551-60, 1975.
- Bruun, E. and Frimodt-Moller, C. The effect of Buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2-4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The "Danish Buserelin Study Group". *Scand J Urol Nephrol* 30(4): 291-7, 1996.
- Bruwer, G., Heyns, C. F. and Allen, F. J. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 35(3): 223-7, 1999.
- Buble, G. J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 58(2 Suppl 1): 5-9, 2001.
- Buell, U., Kleinhans, E., Zorn-Bopp, E., Reuschel, W., Muenzing, W., Moser, E. A., et al. A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl Med* 23(3): 214-7, 1982.

Byar, D. P. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr(7): 165-70, 1988.

C

Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. J Urol 98(4): 516-22, 1967.

Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andres, R., et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. Jama 267(16): 2215-20, 1992.

Carvalho, G. F., Smith, D. S., Mager, D. E., Ramos, C. and Catalona, W. J. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol 161(3): 835-9, 1999.

Catalona, W. J. Screening for prostate cancer. Jama 273(15): 1174; author reply 1175-6, 1995.

Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 151(5): 1283-90, 1994.

Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L., Dodds, K. M., Coplen, D. E., Yuan, J. J., et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 324(17): 1156-61, 1991.

- Chang, C., Saltzman, A., Yeh, S., Young, W., Keller, E., Lee, H. J., et al. Androgen receptor: an overview. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 5(2): 97-125, 1995.
- Chen, J. C., Zorn, E. M., Hallberg, M. C. and Wieland, R. G. Antibodies to testosterone-3-bovine serum albumin, applied to assay of serum 17-beta-ol androgens. *Clin Chem* 17(7): 581-4, 1971.
- Chodak, G. W., Thisted, R. A., Gerber, G. S., Johansson, J. E., Adolfsson, J., Jones, G. W., et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330(4): 242-8, 1994.
- Chu, F. M., Jayson, M., Dineen, M. K., Perez, R., Harkaway, R. and Tyler, R. C. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 168(3): 1199-203, 2002.
- Chybowski, F. M., Keller, J. J., Bergstralh, E. J. and Oesterling, J. E. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 145(2): 313-8, 1991.
- Cockshott, I.D. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. *Clin Pharmacokinet* 43(13): 855-75, 2004.
- Collins, G. N., Lloyd, S. N., Hehir, M. and McKelvie, G. B. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 71(4): 460-3, 1993.
- Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *NCI Monogr*(7): 3-6, 1988.

- Corral, D. A. and Bahnson, R. R. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 151(5): 1326-9, 1994.
- Cox, J. D., Gallagher, M. J., Hammond, E. H., Kaplan, R. S. and Schellhammer, P. F. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 17(4): 1155, 1999.
- Cox, R. L. and Crawford, E. D. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 154(6): 1991-8, 1995.
- Crawford, E. D. Hormonal therapy of prostatic carcinoma. Defining the challenge. *Cancer* 66(5 Suppl): 1035-8, 1990.
- Crawford, E. D., Eisenberger, M. A., McLeod, D. G., Spaulding, J. T., Benson, R., Dorr, F. A., et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 321(7): 419-24, 1989.
- Cumming, D. C. and Wall, S. R. Non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone as a marker for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 61(5): 873-6, 1985.

D

- D'Amico, A. V., Manola, J., Loffredo, M., Renshaw, A. A., DellaCroce, A. and Kantoff, P. W. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs

- radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 292(7): 821-7, 2004.
- D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Wu, Y. H., Chen, M., Art, M., et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 55(4): 572-7, 2000.
- Davidson, P. J., van den Ouden, D. and Schroeder, F. H. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 29(2): 168-73, 1996.
- Denis, L. J. Staging and prognosis of prostate cancer. *Eur Urol* 24 Suppl 2: 13-8, 1993.
- Denis, L. J., Keuppens, F., Smith, P. H., Whelan, P., de Moura, J. L., Newling, D., et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 33(2): 144-51, 1998.
- Denmeade, S. R., Lin, X. S. and Isaacs, J. T. Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate* 28(4): 251-65, 1996.
- Dennis, L. K. and Resnick, M. I. Analysis of recent trends in prostate cancer incidence and mortality. *Prostate* 42(4): 247-52, 2000.
- Dickman, P. W., Adolfsson, J., Astrom, K. and Steineck, G. Hip Fractures In Men With Prostate Cancer Treated With Orchiectomy. *J Urol* 172(6, Part 1 of 2): 2208-2212, 2004.

Djavan, B., Ravery, V., Zlotta, A., Dobronski, P., Dobrovits, M., Fakhari, M., et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 166(5): 1679-83, 2001.

Dondi, D., Limonta, P., Moretti, R. M., Marelli, M. M., Garattini, E. and Motta, M. Antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists on human androgen-independent prostate cancer cell line DU 145: evidence for an autocrine-inhibitory LHRH loop. *Cancer Res* 54(15): 4091-5, 1994.

Dufau, M. L., Catt, K. J., Tsuruhara, T. and Ryan, D. Radioimmunoassay of plasma testosterone. *Clin Chim Acta* 37: 109-16, 1972.

E

Eastham, J. A., Kattan, M. W., Riedel, E., Begg, C. B., Wheeler, T. M., Gerigk, C., et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 170(6 Pt 1): 2292-5, 2003.

Eastham, J. A., May, R., Robertson, J. L., Sartor, O. and Kattan, M. W. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 54(4): 709-13, 1999.

Effert, P. J., Bares, R., Handt, S., Wolff, J. M., Bull, U. and Jakse, G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 155(3): 994-8, 1996.

- Elgamal, A. A., Van Poppel, H. P., Van de Voorde, W. M., Van Dorpe, J. A., Oyen, R. H. and Baert, L. V. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens--a different view. *J Urol* 157(1): 244-50, 1997.
- Ellis, W. J., Chetner, M. P., Preston, S. D. and Brawer, M. K. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 152(5 Pt 1): 1520-5, 1994.
- Enlund, A., Pedersen, K., Boeryd, B. and Varenhorst, E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 31(6): 597-600, 1990.
- Epstein, J. I., Chan, D. W., Sokoll, L. J., Walsh, P. C., Cox, J. L., Rittenhouse, H., et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 160(6 Pt 2): 2407-11, 1998.
- Epstein, J. I., Partin, A. W., Potter, S. R. and Walsh, P. C. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 56(2): 283-8, 2000.
- Epstein, J. I., Walsh, P. C. and Brendler, C. B. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 152(5 Pt 2): 1721-9, 1994.
- Eskew, L. A., Bare, R. L. and McCullough, D. L. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 157(1): 199-202; discussion 202-3, 1997.

Esposti, P. L., Elman, A. and Norlen, H. Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 9(3): 208-13, 1975.

F

Fallon, B. and Williams, R. D. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 17(4): 853-66, 1990.

Fowler, F. J., Jr., Barry, M. J., Lu-Yao, G., Wasson, J. H. and Bin, L. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol* 14(8): 2258-65, 1996.

Fowler, J. E., Flanagan, M., Gleason, D. M., Klimberg, I. W., Gottesman, J. E. and Sharifi, R. Evaluation of an implant that delivers leuprolide for 1 year for the palliative treatment of prostate cancer. *Urology* 55(5): 639-42, 2000.

Frauscher, F., Klauser, A., Volgger, H., Halpern, E. J., Pallwein, L., Steiner, H., et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 167(4): 1648-52, 2002.

Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J., Walsh, P. C., et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama* 294(4): 433-9, 2005.

Furuyama, S., Mayes, D. M. and Nugent, C. A. A radioimmunoassay for plasma testosterone. *Steroids* 16(4): 415-28, 1970.

G

- Geller, J. Prolonging survival in metastatic prostate cancer: the case for adrenal androgens--overview and summary of therapeutic controversies in prostatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 80(4): 1074-8, 1995.
- Gerber, G. S. and Chodak, G. W. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 83(5): 329-35, 1991.
- Gerber, G. S., Thisted, R. A., Chodak, G. W., Schroder, F. H., Frohmuller, H. G., Scardino, P. T., et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 32(4): 385-90, 1997.
- Ghavamian, R., Bergstralh, E. J., Blute, M. L., Slezak, J. and Zincke, H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 161(4): 1223-7; discussion 1227-8, 1999.
- Gibbons, R. P. Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr*(7): 123-6, 1988.
- Gommersall, L. M., Hayne, D., Shergill, I. S., Arya, M. and Wallace, D. M. Luteinising hormone releasing hormone analogues in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 3(12): 1685-92, 2002.
- Graversen, P. H., Nielsen, K. T., Gasser, T. C., Corle, D. K. and Madsen, P. O. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 36(6): 493-8, 1990.

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. American Joint Committee on Cancer. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

Guess, B. and Scholz, M. Re: Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. J Urol 165(5): 1644-5, 2001.

Gustafsson, O., Norming, U., Almgard, L. E., Fredriksson, A., Gustavsson, G., Harvig, B., et al. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. J Urol 148(6): 1827-31, 1992.

H

Haese, A., Epstein, J. I., Huland, H. and Partin, A. W. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. Cancer 95(5): 1016-21, 2002.

Haggman, M. J., Macoska, J. A., Wojno, K. J. and Oesterling, J. E. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. J Urol 158(1): 12-22, 1997.

Hall, M. C., Fritsch, R. J., Sagalowsky, A. I., Ahrens, A., Petty, B. and Roehrborn, C. G. Prospective determination of the hormonal response after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. Urology 53(5): 898-902; discussion 902-3, 1999.

- Hammerer, P., Huland, H. and Sparenberg, A. Digital rectal examination, imaging, and systematic-sextant biopsy in identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 22(4): 281-7, 1992.
- Hanks, G. E. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr*(7): 75-84, 1988.
- Hanks, G. E., Hanlon, A. L., Schultheiss, T. E., Pinover, W. H., Movsas, B., Epstein, B. E., et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(3): 501-10, 1998.
- Hanks, G. E., Pajak, T. F., Porter, A., Grignon, D., Brereton, H., Venkatesan, V., et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 21(21): 3972-8, 2003.
- Hautmann, R. E., Sauter, T. W. and Wenderoth, U. K. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 43(2 Suppl): 47-51, 1994.
- Hedlund, P. O. and Henriksson, P. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. *Urology* 55(3): 328-33, 2000.
- Heidenreich, A., Varga, Z. and Von Knobloch, R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 167(4): 1681-6, 2002.

- Hodge, K. K., McNeal, J. E., Terris, M. K. and Stamey, T. A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 142(1): 71-4; discussion 74-5, 1989.
- Holmberg, L., Bill-Axelson, A., Helgesen, F., Salo, J. O., Folmerz, P., Haggman, M., et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 347(11): 781-9, 2002.
- Hong, Y. M., Lai, F. C., Chon, C. H., McNeal, J. E. and Presti, J. C., Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol* 22(1): 7-10, 2004.
- Horninger, W., Reissigl, A., Rogatsch, H., Volgger, H., Studen, M., Klocker, H., et al. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 36(10): 1322-35, 2000.
- Huber, P. R., Schmid, H. P., Mattarelli, G., Strittmatter, B., van Steenbrugge, G. J. and Maurer, A. Serum free prostate specific antigen: isoenzymes in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Prostate* 27(4): 212-9, 1995.
- Hudson, M. A., Bahnson, R. R. and Catalona, W. J. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 142(4): 1011-7, 1989.
- Huggins, C. and Hodges, C.V. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*, 1: 293-297, 1941.
- Huggins, C. and Hodges, C. V. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in

metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 22(4): 232-40, 1972.

Huland, H., Hubner, D. and Henke, R. P. Systematic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 44(2): 211-4, 1994.

Huncharek, M. and Muscat, J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of staging abdominal/pelvic computed tomography in newly diagnosed prostate cancer. *Abdom Imaging* 21(4): 364-7, 1996.

I

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.

Isaacs, J. T. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 26(2): 263-73, 1999.

Iversen, P. The third analysis of the bicalutamide Early Prostate Cancer programme. *BJU Int* 97(3): 438-9, 2006.

J

Jocham, D. Leuprorelin three-month depot in the treatment of advanced and metastatic prostate cancer: long-term follow-up results. *Urol Int* 60 Suppl 2: 18-24; discussion 35, 1998.

Joon, D. L., Hasegawa, M., Sikes, C., Khoo, V. S., Terry, N. H., Zagars, G. K., et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38(5): 1071-7, 1997.

Jordan, W. P., Jr., Blackard, C. E. and Byar, D. P. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 70(12): 1411-3, 1977.

K

Kaisary, A. V., Tyrrell, C. J., Peeling, W. B. and Griffiths, K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 67(5): 502-8, 1991.

Kattan, M. W., Cowen, M. E. and Miles, B. J. A decision analysis for treatment of clinically localized prostate cancer. *J Gen Intern Med* 12(5): 299-305, 1997.

Kemp, P. M., Maguire, G. A. and Bird, N. J. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 79(4): 611-4, 1997.

Khan, M. S. and O'Brien, A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprorelin acetate 3M-depot in patients with

- advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 60(1): 33-40, 1998.
- Kimura, K., Markowski, M., Bowen, C. and Gelmann, E. P. Androgen blocks apoptosis of hormone-dependent prostate cancer cells. *Cancer Res* 61(14): 5611-8, 2001.
- Klotz, L. and Schellhammer, P. Combined androgen blockade: the case for bicalutamide. *Clin Prostate Cancer* 3(4): 215-9, 2005.
- Koppan, M., Nagy, A., Schally, A. V., Plonowski, A., Halmos, G., Arencibia, J. M., et al. Targeted cytotoxic analog of luteinizing hormone-releasing hormone AN-207 inhibits the growth of PC-82 human prostate cancer in nude mice. *Prostate* 38(2): 151-8, 1999.
- Krieg, M., Bartsch, W., Janssen, W. and Voigt, K. D. A comparative study of binding, metabolism and endogenous levels of androgens in normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J Steroid Biochem* 11(1B): 615-24, 1979.
- Kuhn, J. M., Billebaud, T., Navratil, H., Moulonguet, A., Fiet, J., Grise, P., et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 321(7): 413-8, 1989.
- Kupelian, P. A., Katcher, J., Levin, H. S. and Klein, E. A. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(5): 1043-52, 1997.

L

Labrie, F., Dupont, A., Belanger, A., Cusan, L., Lacourciere, Y., Monfette, G., et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 5(4): 267-75, 1982.

Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C. and Simard, J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 22(3): 185-212, 2001.

Labrie, F., Veilleux, R. and Fournier, A. Low androgen levels induce the development of androgen-hypersensitive cell clones in Shionogi mouse mammary carcinoma cells in culture. *J Natl Cancer Inst* 80(14): 1138-47, 1988.

Lange, P. H., Ercole, C. J., Lightner, D. J., Fraley, E. E. and Vessella, R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 141(4): 873-9, 1989.

Lawton, C. A., Winter, K., Byhardt, R., Sause, W. T., Hanks, G. E., Russell, A. H., et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38(5): 931-9, 1997.

Lee, F., Torp-Pedersen, S. T. and Siders, D. B. Use of transrectal ultrasound in diagnosis, guided biopsy, staging, and screening of prostate cancer. *Urology* 33(6 Suppl): 7-12, 1989.

- Lee, N., Fawaaz, R., Olsson, C. A., Benson, M. C., Petrylak, D. P., Schiff, P. B., et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(5): 1443-6, 2000.
- Lee, N., Newhouse, J. H., Olsson, C. A., Benson, M. C., Petrylak, D. P., Schiff, P. B., et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 54(3): 490-4, 1999.
- Leibel, S. A., Zelefsky, M. J., Kutcher, G. J., Burman, C. M., Mohan, R., Mageras, G. S., et al. The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 21(5): 580-97, 1994.
- Lepor, H., Nieder, A. M. and Ferrandino, M. N. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 166(5): 1729-33, 2001.
- Lerner, S. E., Blute, M. L. and Zincke, H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 154(4): 1447-52, 1995.
- Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *N Engl J Med* 311(20): 1281-6, 1984.
- Liao, S., Hung, S. C., Tymoczko, J. L. and Liang, T. Active forms and biodynamics of the androgen-receptor in various target tissues. *Curr Top Mol Endocrinol* 4: 139-51, 1976.
- Liebross, R. H., Pollack, A., Lankford, S. P., Zagars, G. K., von Eschenbach, A. C. and Geara, F. B. Transrectal ultrasound for staging prostate

- carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 85(7): 1577-85, 1999.
- Limonta, P., Montagnani Marelli, M. and Moretti, R. M. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 10(4): 709-20, 2001.
- Lin, B. J., Chen, K. K., Chen, M. T. and Chang, L. S. The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology* 43(6): 834-7, 1994.
- Loblaw, D. A., Mendelson, D. S., Talcott, J. A., Virgo, K. S., Somerfield, M. R., Ben-Josef, E., et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 22(14): 2927-41, 2004.
- Lodding, P., Aus, G., Bergdahl, S., Frosing, R., Lilja, H., Pihl, C. G., et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen. *J Urol* 159(3): 899-903, 1998.
- Lorente, J. A., Morote, J., Raventos, C., Encabo, G. and Valenzuela, H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 155(4): 1348-51, 1996.
- Lorente, J. A., Valenzuela, H., Morote, J. and Gelabert, A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen

in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 26(6): 625-32, 1999.

Lowe, B. A. and Listrom, M. B. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 140(6): 1340-4, 1988.

M

Maffezzini, M., Seveso, M., Taverna, G., Giusti, G., Benetti, A. and Graziotti, P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 61(5): 982-6, 2003.

Magi-Galluzzi, C. and Loda, M. Molecular events in the early phases of prostate carcinogenesis. *Eur Urol* 30(2): 167-76, 1996.

Mahler, C. Is disease flare a problem? *Cancer* 72(12 Suppl): 3799-802, 1993.

Mathur, R. S., Moody, L. O., Landgrebe, S. and Williamson, H. O. Plasma androgens and sex hormone-binding globulin in the evaluation of hirsute females. *Fertil Steril* 35(1): 29-35, 1981.

Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 346(8970): 265-9, 1995.

Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 355(9214): 1491-8, 2000.

May, F., Treumann, T., Dettmar, P., Hartung, R. and Breul, J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography

- in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 87(1): 66-9, 2001.
- Mayes, D. and Nugent, C. A. Determination of plasma testosterone by the use of competitive protein binding. *J Clin Endocrinol Metab* 28(8): 1169-76, 1968.
- McGregor, B., Tulloch, A. G., Quinlan, M. F. and Lovegrove, F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 50(3): 178-81, 1978.
- McLeod, D., Zinner, N., Tomera, K., Gleason, D., Fotheringham, N., Campion, M., et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 58(5): 756-61, 2001.
- McLeod, D. G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 61(2 Suppl 1): 3-7, 2003.
- McLeod, D. G. and Kolvenbag, G. J. Defining the role of antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *Urology* 47(1A Suppl): 85-9; discussion 90-6, 1996.
- Messing, E. M., Manola, J., Sarosdy, M., Wilding, G., Crawford, E. D. and Trump, D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 341(24): 1781-8, 1999.
- Mettlin, C., Murphy, G. P., Babaian, R. J., Chesley, A., Kane, R. A., Littrup, P. J., et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 77(1): 150-9, 1996.

- Milikan, R. and Logothetis, C. Update of the NCCN guidelines for treatment of prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 11: 180, 1997.
- Miyamoto, H., Messing, E. M. and Chang, C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. *Prostate* 61(4): 332-53, 2004.
- Morote, J., Esquena, S., Abascal, J.M., Trilla, E., Cecchini, L., Raventos, C.X., et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 77(2): 135-38, 2006.
- Morote, J., Esquena, S., Abascal, J. M., Trilla, E., Cecchini, L., Raventos, C. X., et al. Behavior of free testosterone in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Int J Biol Markers* 20(2): 119-22, 2005.
- Morote, J., Lopez, M., Encabo, G. and de Torres, I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 35(4): 294-7, 1999.
- Moul, J. W. and Chodak, G. Combination hormonal therapy: a reassessment within advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 7 Suppl 1: S2-7, 2004.
- Murphy, G. P., Mettlin, C., Menck, H., Winchester, D. P. and Davidson, A. M. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol* 152(5 Pt 2): 1817-9, 1994.

N

Nakada, S. Y., di Sant'Agnesse, P. A., Moynes, R. A., Hiipakka, R. A., Liao, S., Cockett, A. T., et al. The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue. *Cancer Res* 53(9): 1967-70, 1993.

Nakagawa, K., McNiven, N. L., Forchielli, E., Vermeulen, A. and Dorfman, R. I. Determination of testosterone by gas-liquid chromatography using an electron capture detector. I. Responses of halo-alkyl derivatives. *Steroids* 7(4): 329-40, 1966.

Narayan, P., Gajendran, V., Taylor, S. P., Tewari, A., Presti, J. C., Jr., Leidich, R., et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 46(2): 205-12, 1995.

Noldus, J., Michl, U., Graefen, M., Haese, A., Hammerer, P. and Huland, H. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 42(2): 118-24, 2002.

O

O'Connor, S., Baker, H. W., Dulmanis, A. and Hudson, B. The measurement of sex steroid binding globulin by differential ammonium sulphate precipitation. *J Steroid Biochem* 4(4): 331-9, 1973.

- O'Donoghue, E. P., Constable, A. R., Sherwood, T., Stevenson, J. J. and Chisholm, G. D. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 50(3): 172-7, 1978.
- Oefelein, M. G. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 62(2): 207-13, 2003.
- Oefelein, M. G. and Cornum, R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 164(3 Pt 1): 726-9, 2000.
- Oefelein, M. G., Feng, A., Scolieri, M. J., Ricchiutti, D. and Resnick, M. I. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 56(6): 1021-4, 2000.
- Oesterling, J. E., Suman, V. J., Zincke, H. and Bostwick, D. G. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am* 20(4): 687-93, 1993.
- Ogan, K., Berger, M. and Ball, R. Gonadotropin releasing hormone analogue antiandrogen failure secondary to a pituitary adenoma. *J Urol* 160: 497, 1998.
- Ohori, M., Goad, J. R., Wheeler, T. M., Eastham, J. A., Thompson, T. C. and Scardino, P. T. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 152(5 Pt 2): 1843-9, 1994.
- Ohori, M., Wheeler, T. M. and Scardino, P. T. The New American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 74(1): 104-14, 1994.

Okihara, K., Cheli, C. D., Partin, A. W., Fritche, H. A., Chan, D. W., Sokoll, L. J., et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 167(5): 2017-23; discussion 2023-4, 2002.

P

Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. and Pisani, P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 94(2): 153-6, 2001.

Parmar, H., Edwards, L., Phillips, R. H., Allen, L. and Lightman, S. L. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 59(3): 248-54, 1987.

Partin, A. W., Carter, H. B., Chan, D. W., Epstein, J. I., Oesterling, J. E., Rock, R. C., et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 143(4): 747-52, 1990.

Partin, A. W., Mangold, L. A., Lamm, D. M., Walsh, P. C., Epstein, J. I. and Pearson, J. D. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 58(6): 843-8, 2001.

Perez-Marreno, R., Chu, F. M., Gleason, D., Loizides, E., Wachs, B. and Tyler, R. C. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 24(11): 1902-14, 2002.

- Peters, J. L., Fairney, A., Kyd, P., Patel, A., Rogers, S., Webster, J. J., et al.
Bone loss associated with the use of LHRH agonists in prostate cancer.
Prostate Cancer Prostatic Dis 4(3): 161-166, 2001.
- Pilepich, M. V., Winter, K., John, M. J., Mesic, J. B., Sause, W., Rubin, P., et al.
Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of
androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally
advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50(5):
1243-52, 2001.
- Pisansky, T. M., Zincke, H., Suman, V. J., Bostwick, D. G., Earle, J. D. and
Oesterling, J. E. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics
with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. Int J
Radiat Oncol Biol Phys 34(1): 33-9, 1996.
- Polascik, T. J., Oesterling, J. E. and Partin, A. W. Prostate specific antigen: a
decade of discovery--what we have learned and where we are going. J
Urol 162(2): 293-306, 1999.
- Pollack, A., Zagars, G. K., Smith, L. G., Lee, J. J., von Eschenbach, A. C.,
Antolak, J. A., et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy
dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J
Clin Oncol 18(23): 3904-11, 2000.
- Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D.
and Walsh, P. C. Natural history of progression after PSA elevation
following radical prostatectomy. Jama 281(17): 1591-7, 1999.
- Pound, C. R., Partin, A. W., Epstein, J. I. and Walsh, P. C. Prostate-specific
antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of
recurrence and cancer control. Urol Clin North Am 24(2): 395-406, 1997.

Powell, I. J., Tangen, C. M., Miller, G. J., Lowe, B. A., Haas, G., Carroll, P. R., et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol* 168(5): 2016-9, 2002.

R

Rana, A., Karamanis, K., Lucas, M. G. and Chisholm, G. D. Identification of metastatic disease by T category, gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 69(3): 277-81, 1992.

Rassweiler, J., Sentker, L., Seemann, O., Hatzinger, M. and Rumpelt, H. J. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol* 166(6): 2101-8, 2001.

Ravery, V., Schmid, H. P., Toubanc, M. and Boccon-Gibod, L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extracapsular disease in T1-T2 prostate carcinoma? *Cancer* 78(5): 1079-84, 1996.

Rivarola, M. A. and Migeon, C. J. Determination of testosterone and androst-4-ene-3, 17-dione concentration in human plasma. *Steroids* 7(2): 103-17, 1966.

Rizzo, M., Mazzei, T., Mini, E., Bartoletti, R. and Periti, P. Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial. *J Int Med Res* 18 Suppl 1: 114-25, 1990.

Roehrborn, C. G., Pickens, G. J. and Carmody, T., 3rd. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology* 47(1): 59-66, 1996.

- Rohl, H. F. and Beuke, H. P. Effect of orchidectomy on serum concentrations of testosterone and dihydrotestosterone in patients with prostatic cancer. Scand J Urol Nephrol 26(1): 11-4, 1992.
- Rorvik, J., Halvorsen, O. J., Servoll, E. and Haukaas, S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. Br J Urol 73(1): 65-9, 1994.
- Rosenfield, R. L., Eberlein, W. R. and Bongiovanni, A. M. Measurement of plasma testosterone by means of competitive protein binding analysis. J Clin Endocrinol Metab 29(6): 854-9, 1969.

S

- Saliken, J. C., Gray, R. R., Donnelly, B. J., Owen, R., White, L. J., Ali-Ridha, N., et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. Can Assoc Radiol J 51(2): 114-20, 2000.
- Samson, D. J., Seidenfeld, J., Schmitt, B., Hasselblad, V., Albertsen, P. C., Bennett, C. L., et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 95(2): 361-76, 2002.
- Sant, M., Aareleid, T., Berrino, F., Bielska Lasota, M., Carli, P. M., Faivre, J., et al. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-- results and commentary. Ann Oncol 14 Suppl 5: v61-118, 2003.
- Santos Arrontes, D., Fernandez Arjona, M., Valer Lopez-Fando, M. P. and Cortes Aranguez, I. [Influence of climate, according to Koppen classification and Lang's index, on gross rate mortality associated with

- prostate cancer in the geographical area of Spain]. *Actas Urol Esp* 29(9): 828-33, 2005.
- Sarosdy, M. F., Schellhammer, P. F., Soloway, M. S., Vogelzang, N. J., Crawford, E. D., Presti, J., et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 83(7): 801-6, 1999.
- Schalken, J. A. and van Leenders, G. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. *Urology* 62(5 Suppl 1): 11-20, 2003.
- Schalken, J. Androgen Receptor Mediated Growth of Prostate (Cancer). *Eur Urol Suppl* 4: 4-11, 2005.
- Schally, A. V. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 20(10): 1247-62, 1999.
- Schally, A. V., Kastin, A. J. and Arimura, A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril* 22(11): 703-21, 1971.
- Schellhammer, P. F., Sharifi, R., Block, N. L., Soloway, M. S., Venner, P. M., Patterson, A. L., et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. Casodex Combination Study Group. *Urology* 50(3): 330-6, 1997.

- Scherr, D., Pitts, W. R., Jr. and Vaughn, E. D., Jr. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 167(2 Pt 1): 535-8, 2002.
- Schmid, H. P., McNeal, J. E. and Stamey, T. A. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 71(6): 2031-40, 1993.
- Schmitt, B., Bennett, C., Seidenfeld, J., Samson, D. and Wilt, T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001526, 2000.
- Sebo, T. J., Bock, B. J., Cheville, J. C., Lohse, C., Wollan, P. and Zincke, H. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 163(1): 174-8, 2000.
- See, W. A., Wirth, M. P., McLeod, D. G., Iversen, P., Klimberg, I., Gleason, D., et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol* 168(2): 429-35, 2002.
- Seidenfeld, J., Samson, D. J., Hasselblad, V., Aronson, N., Albertsen, P. C., Bennett, C. L., et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 132(7): 566-77, 2000.

- Shah, O., Robbins, D. A., Melamed, J. and Lepor, H. The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 169(6): 2147-52, 2003.
- Sharifi, R. and Browneller, R. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 168(3): 1001-4, 2002.
- Sharifi, R., Knoll, L. D., Smith, J. and Kramolowsky, E. Leuprolide acetate (30-mg depot every four months) in the treatment of advanced prostate cancer. *Urology* 51(2): 271-6, 1998.
- Small, E. J. Prostate cancer, Incidence, management and outcomes. *Drugs Aging* 13(1): 71-81, 1998.
- Smith, J. A., Jr., Scardino, P. T., Resnick, M. I., Hernandez, A. D., Rose, S. C. and Egger, M. J. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 157(3): 902-6, 1997.
- Snyder, P.J. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev* 6: 552, 1985.
- Sogani, P. C., Vagaiwala, M. R. and Whitmore, W. F., Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 54(4): 744-50, 1984.
- Sokoloff, M. H. and Brendler, C. B. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 28(3): 535-43, 2001.

- Soloway, M. S., Hardeman, S. W., Hickey, D., Raymond, J., Todd, B., Soloway, S., et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 61(1): 195-202, 1988.
- Spigelman, S. S., McNeal, J. E., Freiha, F. S. and Stamey, T. A. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 136(6): 1228-30, 1986.
- Stamey, T. A. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 45(1): 2-12, 1995.
- Stamey, T. A., Freiha, F. S., McNeal, J. E., Redwine, E. A., Whittemore, A. S. and Schmid, H. P. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 71(3 Suppl): 933-8, 1993.
- Stone, N. N., Stock, R. G., Parikh, D., Yeghiayan, P. and Unger, P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 160(5): 1722-6, 1998.
- Stone, N. N., Stock, R. G. and Unger, P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 154(4): 1392-6, 1995.
- Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE-2 study. *IARC Sci Publ*(151): 1-572, 1999.

T

- Terris, M. K., Pham, T. Q., Issa, M. M. and Kabalin, J. N. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 157(1): 204-6, 1997.
- Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med* 350(22): 2239-46, 2004.
- Tiguert, R., Gheiler, E. L., Tefilli, M. V., Oskanian, P., Banerjee, M., Grignon, D. J., et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 53(2): 367-71, 1999.
- Tolis, G., Ackman, D., Stellos, A., Mehta, A., Labrie, F., Fazekas, A. T., et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79(5): 1658-62, 1982.
- Tombal, B. Appropriate Castration with Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonists: What is the Optimal Level of Testosterone? *Eur Urol Suppl* 4: 14-19, 2005.
- Tombal, B. and Berges, R. How Good do Current LHRH Agonists Control Testosterone? Can This be Improved with Eligard? *Eur Urol Suppl* 4: 30-36, 2005.
- Tunn, U. W., Bargelloni, U., Cosciani, S., Fiaccavento, G., Guazzieri, S. and Pagano, F. Comparison of LH-RH analogue 1-month depot and 3-month

depot by their hormone levels and pharmacokinetic profile in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 60 Suppl 1: 9-16; discussion 16-7, 1998.

Tyrrell, C.J, Iversen, P., Tammela, T., Anderson, J., Bjork, T., Kaisary, A.V., Morris, T. Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic prostate cancer, compared with castration. *BJU Int* 98(3): 563-72, 2006.

V

Van Cangh, P. J., Gala, J. L. and Tombal, B. Immediate vs. delayed androgen deprivation for prostate cancer. *Prostate Suppl* 10: 19-25, 2000.

Van Cangh, P. J., Richard, F., Lorge, F., Castille, Y., Moxhon, A., Opsomer, R., et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 159(1): 164-6, 1998.

Van der Aa, F., Joniau, S., De Ridder, D. and Van Poppel, H. Potency after unilateral nerve sparing surgery: a report on functional and oncological results of unilateral nerve sparing surgery. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 6(1): 61-5, 2003.

van Leenders, G. J. and Schalken, J. A. Stem cell differentiation within the human prostate epithelium: implications for prostate carcinogenesis. *BJU Int* 88 Suppl 2: 35-42; discussion 49-50, 2001.

- Van Poppel, H., Ameye, F., Oyen, R., Van de Voorde, W. and Baert, L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 151(5): 1310-4, 1994.
- Van Poppel, H., Goethuys, H., Callewaert, P., Vanuytsel, L., Van de Voorde, W. and Baert, L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 38(4): 372-9, 2000.
- Vermeulen, A., Stoica, T. and Verdonck, L. The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 33(5): 759-67, 1971.
- Vermeulen, A., Verdonck, L. and Kaufman, J. M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84(10): 3666-72, 1999.
- Vogelzang, N. J., Chodak, G. W., Soloway, M. S., Block, N. L., Schellhammer, P. F., Smith, J. A., Jr., et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 46(2): 220-6, 1995.

W

- Walsh, P. C. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *N Engl J Med* 347(11): 839-40, 2002.
- Walsh, P. C. and Donker, P. J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 128(3): 492-7, 1982.

- Walsh, P. C., Partin, A. W. and Epstein, J. I. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 152(5 Pt 2): 1831-6, 1994.
- Wechsel, H. W., Zerbib, M., Pagano, F. and Coptcoat, M. J. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. *Eur Urol* 30 Suppl 1: 7-14; discussion 19-21, 1996.
- Wheeler, M. J., D'Souza, A., Matadeen, J. and Croos, P. Ciba Corning ACS:180 testosterone assay evaluated. *Clin Chem* 42(9): 1445-9, 1996.
- Whitmore, W. F., Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 11(2): 205-20, 1984.
- Wilder, R. B., Hsiang, J. Y., Ji, M., Earle, J. D. and de Vere White, R. Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy. *Am J Clin Oncol* 23(2): 176-80, 2000.
- Wilke, T. J. and Utley, D. J. Total testosterone, free-androgen index, calculated free testosterone, and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise-normal women with altered binding of sex-hormone-binding globulin. *Clin Chem* 33(8): 1372-5, 1987.
- Wirth, M. P. and Frohmuller, H. G. Prostate-specific antigen and prostate acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 22(1): 27-32, 1992.
- Wolf, J. S., Jr., Cher, M., Dall'era, M., Presti, J. C., Jr., Hricak, H. and Carroll, P. R. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle

aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 153(3 Pt 2): 993-9, 1995.

Wolff, J. M., Ittel, T. H., Borchers, H., Boekels, O. and Jakse, G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 19(4A): 2653-5, 1999.

Wolff, J. M., Zimny, M., Borchers, H., Wildberger, J., Buell, U. and Jakse, G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 33(4): 376-81, 1998.

Z

Zelefsky, M. J., Leibel, S. A., Gaudin, P. B., Kutcher, G. J., Fleshner, N. E., Venkatramen, E. S., et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(3): 491-500, 1998.

Zherdev, A. V., Byzova, N. A., Izumrudov, V. A. and Dzantiev, B. B. Rapid polyelectrolyte-based immunofiltration technique for testosterone detection in serum samples. *Analyst* 128(10): 1275-80, 2003.

Zietman, A. L. and Shipley, W. U. Androgen deprivation and radiation therapy in prostate cancer: the evolving case for combination therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(2): 245-6, 1997.

Zincke, H., Lau, W., Bergstralh, E. and Blute, M. L. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 166(6): 2208-15, 2001.

- Zinner, N. R., Bidair, M., Centeno, A. and Tomera, K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 64(6): 1177-81, 2004.
- Zlotta, A. R., Djavan, B., Marberger, M. and Schulman, C. C. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 157(4): 1315-21, 1997.
- Zlotta, A. R., Raviv, G. and Schulman, C. C. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 30(2): 249-55, 1996.
- Zlotta, A. and Debruyne, F.M.J. Expert Opinion on Optimal Testosterone Control in Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl* 4: 37-41, 2005.