

Universidad de Salamanca

Departamento de Física, Ingeniería y Radiología Médica

Facultad de Medicina



**LA CROMOGRANIN A COMO MARCADOR SERICO EN EL
DIAGNOSTICO, PRONOSTICO Y SEGUIMIENTO DEL CANCER
DE PROSTATA. SEGUIMIENTO DE 10 AÑOS.**

Autor: Ricardo Ruano Pérez

Director: Prof. Dr. D. José Ramón García-Talavera Fernández

**Tesis Doctoral (que opta al grado de Doctor por la
Universidad de Salamanca)**



Universidad de Salamanca

D. José Ramón García-Talavera Fernández, Catedrático de Medicina Nuclear del Departamento de Física, Ingeniería y Radiología Médica de la Universidad de Salamanca y Jefe de Servicio del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca.

Hace constar:

Que el trabajo titulado “La Cromogranin A como marcador sérico en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata. Seguimiento de 10 años” ha sido realizado por D. Ricardo Ruano Pérez bajo mi dirección y supervisión reuniendo a mi entender los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al título de Doctor.

Lo que firmo en Salamanca a 14 de Julio de 2014

Fdo. Prof. Dr.D. José Ramón García-Talavera Fernández

A Ana, Blanca y Olivia.

AGRADECIMIENTOS

Es de justicia agradecer a todos los que directa e indirectamente han contribuido a que este proyecto llegara a su fin; a saber:

- Al director de esta tesis, el Dr. José Ramón García-Talavera Fernández. Mi más sincera gratitud por el tiempo que me ha dedicado, no sólo en la estrategia de esta tesis doctoral sino en los 14 años en que lleva siendo mi Jefe de Servicio. Han sido muchos los buenos consejos recibidos tanto en mi etapa de residente como en mi etapa de médico especialista en el Hospital Universitario de Salamanca.
- A los miembros del ya extinto Laboratorio de Medicina Nuclear, cuya actividad cesó en Diciembre de 2012 por causas estructurales. Es para mí un orgullo presentar resultados obtenidos en este laboratorio mediante técnicas de radioinmunoanálisis. En especial agradecer a D. Mariano Martín Rodríguez, químico nuclear y especialista en radiofarmacia, encargado de la sección de marcadores tumorales prostáticos, por su ayuda y control de los resultados obtenidos.
- A todos los miembros del Servicio de Medicina Nuclear, que desde hace años están deseosos de que esta tesis llegue a buen puerto. Muchos ánimos he recibido no sólo del personal facultativo, sino también del personal administrativo, de enfermería y auxiliar de enfermería.
- A D. Javier Martín Vallejo, del Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca por su ayuda en la elaboración del estudio estadístico de la presente tesis doctoral.
- A todos los que de una u otra manera han colaborado en esta tesis doctoral, incluidos los pacientes a los que nos debemos en el ejercicio de la medicina.
- Finalmente a mi familia, mujer, hijas, padres, hermanos, suegros, cuñados y a todos los amigos que también forman parte de ella. Gracias a ellos merece la pena esforzarse para ser cada día mejor persona y mejor médico.

INDICE

I. Introducción.....	Pág. 17-54
I.A Epidemiología del cáncer de próstata.....	Pág. 19-24
I.A.1 Epidemiología en España y Castilla y León	Pág. 19
I.A.2 Factores de Riesgo	Pág. 22
I.B Screening del cáncer de próstata.....	Pág. 24
I.C Presentación clínica del cáncer de próstata.....	Pág. 25
I.D Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata.....	Pág. 26-33
I.D.1 Tacto rectal.....	Pág. 26
I.D.2 Marcadores tumorales.....	Pág. 26
I.D.3 Ecografía transrectal	Pág. 27
I.D.4 Diagnóstico anatomopatológico.....	Pág. 28
I.D.5 Estudio de extensión	Pág. 29-31
I.D.5.1 Extensión Locorregional.....	Pág. 30
I.D.5.2 Detección de Metástasis Óseas	Pág. 31
I.D.6 Estadificación del cáncer de próstata.....	Pág. 32
I.E Tratamiento del cáncer de próstata localizado.....	Pág. 33-37
I.E.1 Observación vigilada	Pág. 34
I.E.2 Prostatectomía radical	Pág. 34
I.E.3 Radioterapia externa	Pág. 36
I.E.4 Braquiterapia o Radioterapia de implantación intersticial	Pág. 36
I.F Tratamiento del cáncer de próstata de intermedio-alto riesgo..	Pág. 37-39
I.F.1 Prostatectomía radical	Pág. 38
I.F.2 Radioterapia Adyuvante	Pág. 38
I.F.3 Radioterapia Externa.....	Pág. 39
I.G Tratamiento del cáncer de próstata avanzado.....	Pág. 39-49
I.G.1 Tratamiento Hormonal: supresión androgénica.....	Pág. 40-43
I.G.1.1 Orquiectomía subalbugínea.....	Pág. 40
I.G.1.2 Análogos sintéticos de la LHRH.....	Pág. 41
I.G.1.3 Antiandrógenos periféricos.....	Pág. 41
I.G.1.4 Bloqueo Androgénico Completo.....	Pág. 42
I.G.2 Diagnóstico y tratamiento de la recaída del	
cáncer de próstata tras terapias curativas.....	Pág. 43-49

I.G.2.1 Definición de Recurrencia	Pág. 43
I.G.2.2 Técnicas de imagen.....	Pág. 43
I.G.2.3 Tratamiento de la recurrencia tras prostatectomía..	Pág. 44
I.G.2.4 Tratamiento de la recurrencia tras radioterapia.....	Pág. 44
I.G.2.5 Tratamiento de la recurrencia tras Bloqueo Hormonal	Pág. 44
I.H La cromogranin A como marcador de diferenciación	
neuroendocrina a nivel tisular y sérico.....	Pág. 49-54
I.H.1 La Cromogranin A a nivel tisular y sérico	
en los tumores neuroendocrinos	Pág. 49
I.H.2 Diferenciación neuroendocrina del cáncer de próstata..	Pág. 52
II. Hipótesis.....	Pág. 55-58
III. Objetivos	Pág. 59-62
IV. Diseño Experimental. Pacientes y Método.....	Pág. 63-85
IV.1 Población muestral estudiada.....	Pág. 65-66
IV.1.1 Consideraciones éticas.....	Pág. 65
IV.1.2 Pacientes seleccionados para valorar la utilidad de la CGA	
en el momento del diagnóstico.....	Pág. 65
IV.1.3. Pacientes seleccionados para valorar la utilidad de la CGA	
en el seguimiento del cáncer de próstata.....	Pág. 65
IV.1.4 Pacientes seleccionados para valorar los factores	
pronósticos.....	Pág. 66
IV.2 Método.....	Pág. 67-87
IV.2.1 Historia Clínica.....	Pág. 67
IV.2.2 Métodos diagnósticos	Pág. 67
IV.2.3 Determinación de marcadores tumorales prostáticos..	Pág. 68-79
IV.2.3.1 Recogida y almacenamiento de muestras.....	Pág. 68
IV.2.3.2 Control de calidad.....	Pág. 68
IV.2.3.3 Determinación de la Cromogranin A.....	Pág. 69
IV.2.3.4 Determinación del Antígeno Prostático Específico	Pág. 72
IV.2.3.5 Determinación del PSA libre.....	Pág. 75
IV.2.3.6 Determinación de la Fosfatasa Acida Prostática..	Pág. 77
IV.2.4 Tratamiento del cáncer de próstata en el Hospital	
Universitario de Salamanca	Pág. 80-85

IV.2.4.1 Tratamiento quirúrgico.....	Pág. 80
IV.2.4.2 Tratamiento radioterápico.....	Pág. 81
IV.2.5 Variables analizadas. Informatización de los datos....	Pág. 84
IV.2.6 Análisis estadístico de los datos	Pág. 86
V. Resultados	Pág. 89-130
V.1 Utilización de la Cromogranin A sérica en el diagnóstico del cáncer de próstata.....	Pág. 91-103
V.1.1 Motivo de consulta y edad de los pacientes.....	Pág. 91
V.1.2 Papel de los marcadores tumorales séricos teniendo en consideración el motivo de consulta.....	Pág. 93
V.1.3 Curvas ROC, sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos, valores predictivos y exactitud de los marcadores séricos evaluados en el diagnóstico de malignidad.....	Pág. 94
V.1.4 Correlación de los marcadores séricos con la exploración física de la próstata mediante tacto rectal.....	Pág.102
V.2 Utilización de la Cromogranin A en el seguimiento del cáncer de próstata.....	Pág. 104-120
V.2.1 Población muestral estudiada	Pág. 104
V.2.2 Características de los pacientes en función del primer tratamiento recibido.....	Pág. 105
V.2.3 Eventos registrados en el seguimiento.....	Pág. 109
V.2.4 Eventos registrados en cada grupo de pacientes	Pág. 110-113
V.2.4.1 Prostatectomía Radical (Grupo PR).....	Pág. 110
V.2.4.2 Radioterapia Externa (Grupo RT).....	Pág. 110
V.2.4.3 Bloqueo Androgénico Completo (Grupo BAC)..	Pág. 111
V.2.4.4 Prostatectomía Radical y BAC (Grupo PR+BAC)	Pág. 112
V.2.4.5 Prostatectomía Radical y RT (Grupo PR+RT)...	Pág. 113
V.2.5 Comportamiento de la Cromogranin A en la detección de progresión bioquímica del cáncer	Pág. 113
V.2.6 Utilidad de la Cromogranin A para detectar hormonorresistencia en el seguimiento	Pág. 114
V.2.7 Análisis de supervivencia.....	Pág. 116- 120

V.2.7.1 Análisis de supervivencia: Progresión bioquímica	Pág. 116
V.2.7.2 Análisis de supervivencia: Hormonorresistencia	Pág. 118
V.3 La Cromogranin A como factor pronóstico: análisis univariante y multivariante.....	Pág. 121-123
V.3.1 Progresión Bioquímica del cáncer de próstata.....	Pág. 121
V.3.2 Hormonorresistencia.....	Pág. 122
V.3.3 Metástasis a distancia.....	Pág. 123
V.3.4 Fallecimiento por cáncer de próstata.....	Pág. 123
V.4. Factor pronóstico de las variables clásicas: influencia en la mortalidad relacionada con el cáncer.....	Pág. 124-133
V.4.1 Estadio inicial.....	Pág. 124
V.4.2 Niveles séricos de PSA.....	Pág. 126
V.4.3 Grado de diferenciación tumoral.....	Pág. 128
V.4.4 Tamaño Tumoral.....	Pág. 130
V.4.5 Afectación ganglionar.....	Pág. 132
VI. Discusión	Pág. 135-159
VI.1 Casuística y población estudiada.....	Pág. 137
VI.2 Método: historia clínica y seguimiento evolutivo.....	Pág. 141
VI.3 Diagnóstico histopatológico del cáncer de próstata.....	Pág. 142
VI.4 Pruebas de imagen en el diagnóstico y en seguimiento.....	Pág. 143
VI.5 Tratamiento del cáncer de próstata.....	Pág. 145
VI.6 Uso de la Cromogranin A en el momento del diagnóstico...	Pág. 146
VI.7 Uso de la Cromogranin A en el seguimiento.....	Pág. 150
VI.8 Factores pronósticos de progresión del cáncer de próstata...	Pág. 157
VII. Conclusiones	Pág. 161-164
VIII. Bibliografía	Pág. 165- 193

I. INTRODUCCION

LA EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE PROSTATA

El cáncer de próstata es el segundo tumor más frecuente en los varones en el mundo tras el cáncer de pulmón estimándose 1.100.000 nuevos casos y 307.000 muertes en el año 2012 [*Humphrey PA, 2014*].

En Europa es el más frecuente en varones, con cerca de 417.000 casos diagnosticados en el año 2012 [*Ferlay y cols, 2013*]. En Estados Unidos se estima una incidencia de 233.000 casos nuevos y 29.500 muertes en el año 2014 [*Siegel R y cols, 2014*].

El incremento en la incidencia del cáncer de próstata guarda relación con la mayor concienciación de la población y del uso de forma rutinaria de la determinación analítica del antígeno prostático específico (PSA-siglas en inglés). Gracias a ello, se incrementa el número de casos en estadios iniciales de la enfermedad, que conlleva un tratamiento precoz y asociado una disminución de la mortalidad de esta enfermedad tan prevalente.

Sin embargo, también se plantea la necesidad de tratar a un paciente en el que el cáncer de próstata no supone una amenaza en su tiempo esperable de vida por ser pacientes que asocian otras patologías. En la última versión de la guía de detección del cáncer de próstata de la National Comprehensive Cancer Network [*NCCN prostate cancer, 2014*], los expertos reconocen que no todos los varones con cáncer de próstata requieren tratamiento. El objetivo del diagnóstico precoz es identificar tumores no agresivos de crecimiento lento, y tumores agresivos que sí precisen de tratamiento efectivo que reduzca la morbilidad y la mortalidad.

I.A.1 Epidemiología en España y Castilla y León

De acuerdo con los últimos datos publicados, que corresponden al año 2012, por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en términos absolutos, el cáncer es la segunda causa de muerte en España y en la Comunidad de Castilla y León tras las enfermedades del sistema circulatorio. Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres (con una tasa de 296,3 fallecidos por cada 100.000 en el año 2012) y la segunda en mujeres (con 180,0 fallecidos por cada 100.000). En cambio, las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad femenina (282,2 muertes por cada 100.000) y la segunda entre los hombres (239,4 muertes por cada 100.000). [*INE, 2014*].

El cáncer de próstata en los varones es el tercer cáncer con mayor mortalidad tras el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. En el periodo de 5 años comprendido entre el año 2008 y 2012 en Castilla y León fallecieron 2488 pacientes por cáncer de próstata, que supone algo más del 10% del total de varones que fallecieron por presentar cáncer. (Tabla 1 y Figura 1).

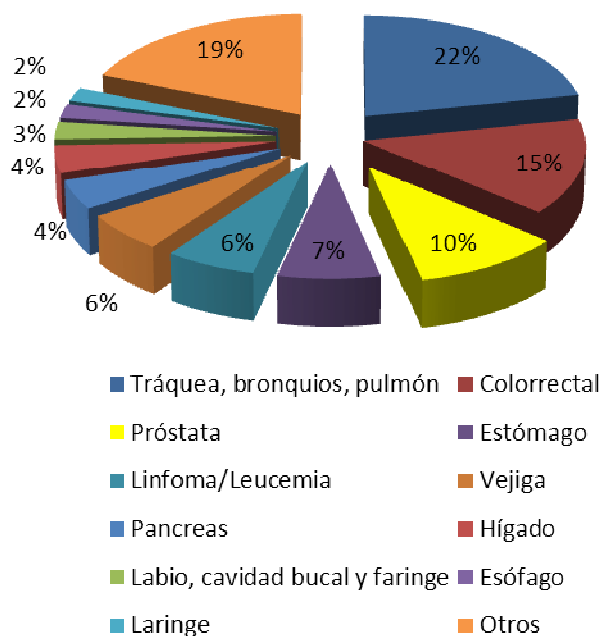
En cuanto a su incidencia, en España en el año 2010 se diagnosticaron 70,75 casos por cada 100.000 varones, con una media de edad de 69 años, siendo en la mayoría de los casos asintomático. Al diagnóstico el 89,8% tenían cancer localizado, un 6,4% localmente avanzado y un 3,8% con enfermedad metastásica. [*Cozar JM y cols, 2012*],

De acuerdo con el Registro Poblacional del Cáncer en Castilla y León, en el año 2012 el cáncer de próstata supuso el 21,9% del total de cánceres diagnosticados seguido del colorrectal (15,2%), pulmón (11,6%) y el de vejiga (9,9%). Luego en nuestra Comunidad el cáncer de próstata es el de mayor incidencia y como se ha mencionado el tercero en mortalidad.

Tabla 1. Datos de mortalidad por cáncer de los varones de la Comunidad de Castilla y León según los Anuarios Estadísticos de la Junta de Castilla y León (2011,2013). Elaboración propia.

	año 2008		año 2009		año 2010		año 2011		año 2012		año 2008-12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total Defunciones	27392		27148		27097		27075		28113		136825	
Varones	14025		13993		14247		13849		14438		70552	
Tumores	4724	33,68	4783	34,18	4999	35,09	4735	34,19	4959	34,35	24200	34,30
Tráquea, bronquios, pulmón	1025	21,70	1037	21,68	1057	21,14	1067	22,53	1068	21,54	5254	21,71
Colorrectal	611	12,9	667	13,90	792	15,80	717	15,10	738	14,90	3525	14,57
Próstata	432	9,14	488	10,20	494	9,88	524	11,07	550	11,09	2488	10,28
Estómago	354	7,49	352	7,36	362	7,24	308	6,50	341	6,88	1717	7,10
Linfoma/Leucemia	305	6,46	338	7,07	307	6,14	276	5,83	301	6,07	1527	6,31
Vejiga	291	6,16	263	5,50	305	6,10	265	5,60	283	5,71	1407	5,81
Pancreas	213	4,51	204	4,27	219	4,38	226	4,77	209	4,21	1071	4,43
Hígado	189	4,00	195	4,08	220	4,40	196	4,14	220	4,44	1020	4,21
Labio, cavidad bucal y faringe	106	2,24	126	2,63	136	2,72	158	3,34	119	2,40	645	2,67
Esófago	102	2,16	100	2,09	102	2,04	102	2,15	106	2,14	512	2,12
Laringe	104	2,20	92	1,92	97	1,94	106	2,24	103	2,08	502	2,07
Otros	992	21,00	921	19,30	908	18,20	790	16,70	921	18,60	4532	18,70

Fig.1 Diagrama de los porcentajes para cada tipo de cáncer en el período 2008-2012.



I.A.2 Factores de riesgo

El cáncer de próstata tiene un origen multifactorial cuyas potenciales causas incluyen factores genéticos, endocrinos y ambientales. En la actualidad sólo existen 3 factores de riesgo firmemente establecidos de padecer cáncer de próstata con la característica añadida de no ser modificables: la edad, la raza y el antecedente familiar de cáncer de próstata. A lo largo de los años se ha estudiado su relación con numerosos factores modificables como la dieta, consumo de alcohol, obesidad, o el ejercicio sin embargo aunque algunos demuestran su beneficio global para la salud, no se puede generalizar ninguna recomendación específica que permita prevenir la incidencia de este tipo de cáncer.

Estos son algunos de los factores de riesgo estudiados:

- **Edad:** La edad es el principal factor de riesgo para el cáncer de próstata, estimándose que un 70% de los varones con más de 80 años tiene cambios histológicos con cáncer en su órgano prostático [*Pienta KJ y cols, 1993*]. El riesgo de desarrollar un cáncer de próstata empieza a aumentar a partir de los 50 años en hombres de raza blanca y a partir de los 40 años en hombres de raza negra o con historia familiar (padre o hermano) de cáncer de próstata. Casi dos de cada tres casos de cáncer de próstata se detectan en hombres mayores de 65 años. En Europa se estima que entre 55-59 años la incidencia se sitúan en 166 por 100.000 varones, entre 65-69 se triplica a 260 casos por 100.000, y entre 75-79 se multiplica por cinco con más de 800 casos por 100.000 varones [*Bray F y cols, 2010*].

- **Raza:** El cáncer de próstata es más frecuente en hombres de raza negra que en hombres de otras razas. Se ha relacionado esta mayor incidencia con unos niveles de testosterona superior a la raza caucásica [*Montie JE y cols, 1994*]. Además, los hombres de raza negra tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticados en una etapa avanzada, y tienen más del doble de probabilidad de morir de cáncer de próstata en comparación con los hombres blancos. Incluso en varones con niveles de PSA < 10 ng/ml la población afroamericana tiene un mayor riesgo de presentar tumores de alto grado [*Ankerts DP y cols, 2014*].

Por otra parte, la incidencia más baja de cáncer de próstata se observa en individuos de raza asiática que si bien no presentan menores niveles de testosterona que la población caucásica, sí presentan una actividad reducida de la 5 α -reductasa encargada

de convertir la testosterona en dihidrotestosterona, su forma activa [Ross RK y cols, 1992]. A pesar de la menor prevalencia, recientes estudios les atribuyen un mayor grado histológico del cáncer que la población caucásica por lo que precisarían de un tratamiento precoz y vigilancia más estrecha [Lichtensztajn DY y cols, 2014], [Zlotta AR y cols, 2013].

• **Historia familiar:** El riesgo de cáncer de próstata está fuertemente influenciado por la historia familiar. Se considera que el cáncer de próstata es hereditario cuando se cumple alguno de estos tres criterios: la existencia de cáncer de próstata en 3 ó más familiares de primer grado; o en 3 generaciones sucesivas por parte de madre o de padre; o en 2 familiares de primer grado con edad ≤ 55 años [Carter BS y cols, 1993].

En aquellos hombres que tienen un familiar de primer grado (padre o hermano) diagnosticado de cáncer de próstata el riesgo de desarrollar la enfermedad se dobla. Si existen dos o más familiares el riesgo se incrementa de 5 a 11 veces [Bratt O, 2002]. Cerca de un 10% de los cánceres de próstata tienen un componente hereditario, y se ha descrito la existencia de concordancia en el grado histológico entre hermanos con cáncer de próstata hereditario [Jansson KF y cols, 2012].

A nivel genético existe evidencia sobre las diferencias entre los casos esporádicos y los familiares, existiendo en estos últimos una base genética. Sin embargo debido a la interacción entre los diferentes genes así como con los factores medioambientales no se ha podido determinar ningún gen con mayor susceptibilidad [Colloca G y cols, 2011]. Los últimos estudios señalan una relación de 2 polimorfismos en el cromosoma 8q24 con el volumen tumoral y no con el volumen prostático de manera que pueda indicar una mayor susceptibilidad de presentar cáncer [Reinhardt D y cols, 2014].

En el manejo clínico de los pacientes, no existen diferencias entre los casos hereditarios y los esporádicos en cuanto a las características histopatológicas del cáncer [Roehl KA G y cols, 2006], ni tampoco en la eficacia de los tratamientos quirúrgico [Roupret M y cols, 2006] o radioterapéutico [Peters CA y cols, 2009]. Por ello, la existencia de antecedentes familiares debe tenerse en consideración principalmente en el consejo clínico y recomendaciones de screening [Heidenreich A y cols, 2014].

- **Dieta:** Recientes estudios sugieren que el consumo elevado de grasas animales, carne roja muy hecha, carne industrial, y la ingesta excesiva de leche puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de próstata y por ello su consumo debe limitarse. Las frutas y vegetales tendrían cierto componente protector pero sin existir demostración evidente [Mandair D y cols, 2014].

Si bien el uso de suplementos de vitamina E y selenio se planteó como efecto protector del cáncer de próstata en el estudio SELECT [Lippman SM, 2009] no se demostró ningún beneficio, incluso la administración de selenio incrementó la incidencia de cáncer [Kristal AR y cols, 2014].

- **Obesidad:** La mayoría de los estudios no han encontrado que la obesidad esté asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Sin embargo, varios estudios reflejan que al igual que el sedentarismo, la existencia de un síndrome metabólico, y la obesidad si se relacionan con una mayor agresividad tumoral con la implicación pronóstica que este hecho supone. [Morote J y cols, 2013], [Morote J y cols, 2014].

1.B SCREENING DEL CANCER DE PROSTATA

En el momento actual la evidencia científica existente no recomienda introducir de forma generalizada programas de screening precoz del cáncer de próstata dada la baja repercusión que tiene en la mortalidad de los pacientes y el costo económico que supone.

Existen 2 grandes estudios realizados, uno en Estados Unidos, conocido con PLCO trial con resultados de seguimiento publicados de 10 y 13 años [Andriole GL y cols, 2009], [Andriole GL y cols, 2012], y en Europa conocido como ERSPC con resultados de seguimiento de 9 y 11 años [Schröder FH y cols, 2009], [Schröder FH y cols, 2012].

El estudio randomizado PLCO con 76693 varones concluyó que la mortalidad relacionada con el cáncer en el grupo de screening fue muy baja y sin diferencia al comparar con el otro grupo de práctica clínica general. El ensayo randomizado ERSPC incluía 162243 varones de 55 a 69 años con seguimiento a los 9 y 11 años. Concluyó que para prevenir 1 muerte por cáncer de próstata habría que realizar el screening a 1055 varones. No recomienda el uso del screening en la población general aunque reconoce que pudiera ser que al alcanzar un seguimiento superior a 15 años el grupo de screening se viera justificado por un menor número de metástasis y por tanto una mayor supervivencia que el grupo de no screening.

En base a estos dos grandes ensayos poblacionales la mayoría de las Sociedades Científicas recomiendan una elección compartida del paciente con su médico teniendo en consideración las posibles ventajas y desventajas.

La Sociedad Europea de Urología en las recomendaciones del año 2013 propone realizar una determinación basal de PSA a los 40 años que sirva de referencia para la programación del screening, esperando 8 años en caso de $PSA \leq 1$ ng/ml. También recomienda no continuar con las determinaciones de PSA en varones mayores de 75 años que presenten un nivel basal de $PSA < 3$ ng/ml dado el bajo riesgo de fallecer por cáncer [Heidenreich A y cols, 2013].

1.C PRESENTACION CLINICA DEL CANCER DE PROSTATA

El comportamiento del cáncer de próstata varía desde un tumor microscópico bien diferenciado que posiblemente nunca llegue a tener significado clínico, a tumores agresivos, invasivos que finalmente desarrollan metástasis, morbilidad y muerte.

En las primeras fases, cuando el tumor está limitado a la próstata, puede ser asintomático o acompañarse de síntomas obstructivos leves atribuibles a una **hiperplasia benigna** (disminución del calibre o interrupción del chorro de orina; aumento de la frecuencia de la micción, sobre todo nocturna; dificultad para orinar o escozor durante la micción).

Cuando los tumores son localmente avanzados se acompañan de síntomas obstructivos claros, además puede haber **hematuria** (sangre en la orina) o **signos de infección** (estos dos últimos son poco frecuentes).

Cuando se trata de tumores avanzados puede aparecer **edema** o **hinchazón de piernas** (debido al crecimiento de ganglios linfáticos regionales), **dolores óseos** (por extensión tumoral al hueso) e incluso **debilidad** o **pérdida de fuerza en piernas** (compresión de la médula espinal). Actualmente en nuestro país solamente el 10-15% de los pacientes se diagnostican en fase metastásica [Herranz Amo F y cols, 2003].

I.D DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACION DEL CANCER DE PROSTATA

El diagnóstico precoz del cáncer de próstata se sustenta en un trípode constituido por el tacto rectal (TR), la concentración sérica del antígeno prostático específico (PSA) y la ecografía transrectal (ETR). El diagnóstico definitivo es lógicamente anatomopatológico obtenido tras la realización de una biopsia prostática generalmente dirigida a través de la ecografía transrectal.

I.D.1 Tacto rectal: El médico inserta un dedo dentro de un guante lubricado en el recto y palpa la próstata a través de la pared rectal en busca de nódulos o áreas anormales. La glándula prostática se encuentra inmediatamente delante del recto, y la mayoría de los cánceres comienzan en la parte posterior de la glándula, lo que se puede palpar durante un examen del recto. La presencia de un nódulo, induración o asimetría de la próstata a través de la exploración rectal debe ser valorada como sospechosa en un principio.

En aproximadamente el 18% de los pacientes, el cáncer de próstata se detecta exclusivamente con el TR con independencia de los niveles de PSA [Carvalho GF y cols, 1999]. Un TR sospechoso en pacientes con un PSA >3ng/ml tiene una alta probabilidad de cáncer [Gosselaar C y cols, 2008]. Incluso en pacientes con PSA < 2ng/ml un TR sospechoso tiene un valor predictivo positivo de un 5-30% [Loeb S y cols, 2009], por lo que no hay que desdeñar su papel para detectar tumores más agresivos [Hattangadi JA y cols, 2012]. Debe recomendarse su práctica especialmente con niveles anormales de PSA [NCCN prostate cancer detection, 2014].

I.D.2 Marcadores tumorales. Determinación de los niveles en sangre de PSA:

El antígeno prostático específico (PSA) es una glicoproteína de la familia de las kalikreínas producida casi exclusivamente por las células del epitelio prostático.

El nivel sérico de PSA se caracteriza por ser un parámetro continuo de manera que cuanto más elevado es su valor, mayor probabilidad de existir un cáncer prostático, si bien no existe un valor mínimo a partir del cual se pueda descartar la existencia de cáncer. Hay que tener en cuenta que al ser un marcador órgano-específico, y no cáncer-específico, también se puede elevar en casos de hiperplasia benigna de próstata, infección o inflamación de la glándula prostática.

El punto de corte tradicional por encima del cual se considera un PSA elevado es de 4ng/ml. Sin embargo, algunos grupos sugieren disminuir su nivel de corte a 3 ng/ml dado que existe evidencia de un 26,9% de cánceres en varones con PSA entre 3-4 ng/ml [Thompson IM y cols, 2004]. El valor predictivo positivo del marcador entre 4-10 ng/ml es solamente del 25%-35% y del 50%-80% con PSA por encima de 10 ng/ml en función del tacto rectal [Catalona WJ y cols, 1991].

Partiendo de la base que entre el 65% y el 75% de los pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml sufrirán una biopsia innecesaria, se han propuesto diversas estrategias para incrementar la especificidad del marcador como la determinación del PSA libre, la densidad del PSA, densidad del PSA de la zona transicional, o utilizar niveles de PSA en función de la edad. De entre todas, probablemente sea la determinación de la fracción libre del PSA la más utilizada. Sobre todo es de utilidad el porcentaje de PSA libre respecto al PSA total, un mayor porcentaje de PSA libre/PSA total en suero se relaciona con menor riesgo de cáncer, de manera que sólo un 8% de los varones con %PSA libre/PSA >0,25 presentan cáncer, y se puede disminuir el número de biopsias innecesarias [Kobori Y y cols, 2008].

El PSA, por el contrario, se muestra como un excelente marcador en la monitorización terapéutica de los pacientes, siendo su cinética tras prostatectomía radical, radioterapia u hormonoterapia determinante en el manejo de la enfermedad. Recientes aportaciones valoran la cinética antes del tratamiento como factor de pronóstico en pacientes con deprivación androgénica [Zhang LM y cols, 2013].

I.D.3 Ecografía transrectal: La ecografía transrectal (ETR) como herramienta diagnóstica aislada tiene un valor muy limitado en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata localizado. El valor predictivo positivo de la ecografía transrectal es en el mejor de los casos del 50%. El patrón de imagen del cáncer de próstata es muy variado. La imagen más típica de un tumor prostático es la de un nódulo hipoecoico en la zona periférica de la glándula que es donde se ubican la mayoría de los tumores. El problema surge en que entre el 24%-40% de los tumores son isoecoicos, indistinguibles en la imagen y sólo detectables con biopsias aleatorizadas de la glándula [Passas Martinez J y cols, 2008].

La ecografía aporta su mayor valor como vehículo para la realización de biopsias de la próstata vía transrectal o transperineal con similares resultados, si bien la vía transrectal es la más recomendada [Hara R y cols, 2008]. La necesidad de realizar una biopsia prostática debe estar determinada por los niveles de PSA, un tacto rectal sospechoso, la edad del paciente, comorbilidades potenciales y las posibles consecuencias terapéuticas [Heidenreich A y cols, 2014].

La biopsia se realiza utilizando una pistola automática con agujas de calibre 18 G. El procedimiento se realiza con profilaxis antibiótica con quinolonas, mejorando la tolerancia al empleo de un anestésico local en el plano entre próstata y recto. La toma de biopsias no debe circunscribirse solamente a las áreas sospechosas sino que debe integrar un muestreo aleatorizado de toda la zona periférica. Numerosos esquemas de biopsia han sido propuestos desde el tradicional de Hodge de 6 biopsias (sextantes), sin embargo, actualmente se recomiendan al menos 10 ó 12 biopsias para un volumen glandular de 30-40ml [Eichler K y cols, 2006].

La indicación para repetir una biopsia tras un resultado negativo sería la elevación o persistencia de un PSA elevado, TR sospechoso, proliferación acinar atípica, o neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado multifocal [Merrimen JL y cols, 2009]. En recientes estudios se introduce la resonancia magnética nuclear para evaluar la próstata en estos casos con biopsias prostáticas negativas y alta sospecha clínica o analítica [Arumainayagam N y cols, 2013].

I.D.4 Diagnóstico Anatomopatológico

La glándula prostática está dividida anatómicamente en tres zonas: **Zona central** (25% de la glándula) que contiene los ductos (conductos eyaculatorios). **Zona de transición** (10%) cerca de la uretra, región en donde se desarrolla hiperplasia benigna. **Zona periférica** (65%) región posterolateral, más susceptible al desarrollo del cáncer.

La mayoría de los cánceres de próstata son **adenocarcinomas** (70% de la región periférica, 20% de la zona transicional y 10% de la central). Otros tipos tumorales menos frecuentes: adenocarcinoma de los ductos prostáticos (a menudo presionan sobre

la uretra), adenocarcinomas mucinosos, carcinoma transicional y carcinomas de célula pequeña o neuroendocrinos.

En cuanto al **grado histológico**, la clasificación más empleada es la de Gleason [Gleason DF, 1966], actualizada en el año 2005 [Epstein JI y cols, 2005] y 2012 [Fine SW y cols, 2012]. El sistema de Gleason se basa en el patrón de diferenciación glandular y en el patrón de crecimiento del tumor a pequeño aumento. Se valoran los dos patrones de crecimiento más frecuentes por separado definiendo un patrón primario (predominante) y un patrón secundario (segundo más prevalente). Se valora cada patrón de 1 a 5, desde el más diferenciado al menos diferenciado. Gleason, en sus estudios, demostró que tanto el patrón primario como el secundario influían en el pronóstico, por lo que se obtuvo la suma mediante la adición entre grado primario y secundario. La suma de Gleason varía, pues, desde 2 hasta 10.

Grados de Gleason:

Grado 1: Glándulas uniformes, únicas con escaso estroma entre ellas. No se observa infiltración.

Grado 2: Similar a grado 1 las glándulas presentan algo más de variabilidad de tamaño y forma, presentando más estroma entre las células.

Grado 3: El tumor infiltra por dentro y entre las glándulas prostáticas no neoplásicas, siendo de tamaño más pequeño las glándulas que en los grados anteriores.

Grado 4: Infiltración del estroma que se extiende entre las glándulas normales. Existe una fusión de las glándulas (características diferenciadora con respecto al grado III).

Grado 5: El tumor se infiltra forma etapas difusas, no se aprecia formación de glándulas.

De acuerdo con la AJCC, se pueden establecer 3 grupos según el Gleason: **Bien Diferenciado** si Gleason ≤ 6 , **Moderadamente diferenciado** si Gleason = 7, **Pobrementemente diferenciado** si Gleason 8-10.

I.D.5 Estudio de extensión

La NCCN recomienda comenzar con los posibles estudios de extensión sólo cuando el paciente tiene una esperanza de vida superior a los 5 años o presenta sintomatología. Las recomendaciones en esta situación son realizar Gammagrafía Ósea

para la detección de metástasis óseas, y TAC o Resonancia Magnética pélvica para la detección de afectación ganglionar o locorregional. [NCCN, 2014]. Las indicaciones de estas pruebas de imagen serían:

- 1- Gammagrafía ósea: cualquiera de estas situaciones. Tumores T1 con PSA>20ng/ml; T2 con PSA>10ng/ml, Gleason>8; T3, T4; dolor óseo.
- 2- TAC o RM pélvica: Tumores T3, T4; T1-T2 con probabilidad de afectación ganglionar >10%.

La Guía Europea del Cáncer de Próstata [Heidenreich A y cols, 2014] hace las siguientes recomendaciones con respecto a los estudios a realizar para la estadificación del cáncer de próstata:

- 1- La estadificación local T se debe basar en la resonancia magnética, aprovechando también el número de biopsias positivas, el grado del tumor y el nivel sérico de PSA. La ecografía transrectal no es tan sensible y tiene tendencia a infraestadiar.
- 2- El conocer el estadio ganglionar N es necesario cuando se plantee un tratamiento curativo. En cánceres \leq T2, PSA<10ng/ml, Gleason \leq 6, y <50% de positividad en las biopsias, la probabilidad de afectación ganglionar es menor al 10% por lo que no es imprescindible una estadificación ganglionar.
- 3- En cánceres localizados de riesgo intermedio o alto la estadificación nodal debe hacerse mediante disección pélvica de los ganglios, dado que es el único método fiable dada la baja sensibilidad del TAC o la RM para identificar metástasis <5mm.
- 4- La gammagrafía ósea es la mejor técnica para la detección de metástasis óseas. Puede no estar indicado en caso de pacientes sin dolores óseos con niveles de PSA<20ng/ml en presencia de tumores bien o moderadamente diferenciados. En casos dudosos, se puede emplear la PET-TAC con 18F-Fluorodesoxiglucosa.

ID.5.1 Extensión Locorregional:

En los últimos años, la técnica de elección para la valoración locorregional es la resonancia magnética multiparamétrica. Esta técnica incluye secuencias T2 (T2W1), secuencias de difusión (DWI) y secuencias dinámicas con contraste (DCE), y permite una adecuada valoración de la próstata de forma local y estimar la agresividad del tumor [Anderson ES y cols, 2014]. Los hallazgos pueden ser utilizados de guía para la biopsia

del área o áreas sospechosas, con una sensibilidad similar a la ecografía transrectal convencional [Quentin M y cols, 2014]. En un reciente estudio se señalan los dos grupos que más se pueden beneficiar de la utilización de la biopsia prostática guiada por resonancia multiparamétrica, aquellos con lesiones de bajo riesgo en seguimiento activo, o aquellos con niveles elevados de PSA pero con biopsias transrectales negativas [Stephenson y cols, 2014].

Para la afectación ganglionar, como se señaló previamente la sensibilidad del TAC y de la RM es baja, en torno al 40%, según el metanálisis publicado en el año 2008 [Hövels AM y cols, 2008]. Con la incorporación de las nuevas técnicas de resonancia multiparamétrica su sensibilidad ha mejorado pero sigue siendo limitada de ahí que se reserve para los casos con probabilidad de afectación >10% [Giannarini y cols, 2012]. También existen estudios PET-TAC de estadificación ganglionar con Colina que reflejan una sensibilidad mayor que la resonancia magnética para detectar afectación ganglionar subcentimétrica [Contractor K y cols, 2011].

I.D.5.2 Detección de Metástasis Óseas

En cuanto a la detección de metástasis óseas la gammagrafía ósea con análogos de fosfonatos marcados con ^{99m}Tc sigue siendo en la actualidad la técnica más empleada por su sensibilidad y disponibilidad permitiendo la exploración del cuerpo completo, y complementar los hallazgos con imágenes SPECT y SPECT-TAC que incrementan sus sensibilidad y especificidad [Bombardieri E y cols, 2003], [Zhang Y y cols, 2011].

Sin embargo, han de tenerse en consideración otras técnicas de imagen con superior sensibilidad y especificidad que la gammagrafía ósea pero con menor aplicación bien por su disponibilidad o por su elevado coste. En estas técnicas se encuentran la Resonancia Magnética [Lecouvet FE y cols, 2012], y los estudios PET-TAC con distintos radiofármacos: ^{18}F -Fluoride [Segall G y cols, 2010], ^{18}F -Colina o ^{11}C -Colina [Wondergem M y cols, 2013].

En un metanálisis comparativo entre la PET-TAC con colina (marcada con ^{18}F o ^{11}C), la resonancia magnética y la gammagrafía ósea con SPECT se indica que en un análisis por paciente la mayor sensibilidad correspondió a la resonancia magnética (97%), seguido de la PET-TAC con colina (91%) y el SPECT con (79%). La especificidad fue superior en la PET-TAC (99%) que en la resonancia (95%) y el SPECT óseo (82%). Con estos datos concluyen que la resonancia era superior a las otras técnicas [Shen G y cols, 2014].

I.D.6 Estadificación del cáncer de próstata

La clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) del año 2010 de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) es la que está en vigor en la actualidad. Existe una clasificación clínica y otra patológica (pT).

TNM

T-Tumor Primario

Clasificación Clínica

- TX** No se puede evaluar el tumor primario
- T0** Ausencia de datos de tumor primario
- T1** Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en pruebas de imagen
 - T1a** El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el ≤ 5 % del tejido resecado
 - T1b** El tumor es un hallazgo histológico fortuito en > 5 % del tejido resecado
 - T1c** Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])
- T2** Tumor limitado a la próstata¹
 - T2a** El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
 - T2b** El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
 - T2c** El tumor afecta a los dos lóbulos
- T3** El tumor se extiende a través de la cápsula prostática²
 - T3a** Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
 - T3b** El tumor invade una o ambas vesículas seminales
- T4** El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

Clasificación Patológica (pT)

- pT2** Tumor limitado a la próstata
 - pT2a** El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
 - pT2b** El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
 - pT2c** El tumor afecta a los dos lóbulos
- pT3** El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
 - pT3a** Extensión extracapsular o afectación microscópica del cuello de la vejiga
 - pT3b** El tumor invade vesículas seminales
- pT4** El tumor invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

*Nota: no existe la clasificación patológica pT1.

N - Ganglios linfáticos regionales³

Clasificación Clínica

- NX** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0** Ausencia de metástasis ganglionares regionales
- N1** Metástasis ganglionares regionales

Clasificación Patológica

pNX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

pN0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

pN1 Metástasis ganglionares regionales

M - Metástasis a distancia⁴

MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Ganglios linfáticos no regionales

M1b Huesos

M1c Otros focos

1 *Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.*

2 *La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.*

3 *Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.*

4 *Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.*

La NCCN define diferentes grupos de riesgo en el cáncer de próstata que definirán el tratamiento a seguir en cada paciente:

Riesgo **Muy Bajo**: T1c, Gleason score ≤ 6 , PSA <10 ng/ml, < 3 cilindros positivos en la biopsia con <50% de cáncer en cada cilindro, PSA densidad <0,15ng/ml/gr.

Riesgo **Bajo**: T1-T2a, Gleason score ≤ 6 , PSA <10 ng/ml.

Riesgo **Intermedio**: T2b-T2c, Gleason score = 7 o PSA entre 10-20 ng/ml.

Riesgo **Alto**: T3, Gleason score entre 8-10, PSA >20 ng/ml.

Riesgo **Muy Alto**-Localmente avanzado: T3b-T4.

LE TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO

En el tratamiento del cáncer de próstata localizado existen cuatro estrategias consideradas estándar que son: la cirugía (prostatectomía radical), la radioterapia, la hormonoterapia o la observación vigilada del paciente. La elección del tratamiento depende de varios factores:

1- La probabilidad de que el tumor esté limitado a la glándula prostática y por lo tanto sea potencialmente curable.

2- El tamaño tumoral y el grado histológico (grado de agresividad del tumor).

3- Edad del paciente y estado general, así como enfermedades asociadas.

4- Potenciales efectos secundarios de las diferentes formas de tratamiento.

I.E.1 Observación vigilada

La observación clínica es una opción válida en ciertos casos como pacientes que tienen una esperanza de vida limitada debido a la edad o a enfermedades asociadas. La observación vigilada o activa va más allá y se dirige a pacientes a los que se les podría ofrecer una opción terapéutica.

La observación vigilada se concibió para reducir el número de pacientes sobretratados con tumores de bajo riesgo órgano confinados dada su alta supervivencia, de manera que se reducen también los posibles efectos secundarios del tratamiento. Los criterios para una observación vigilada incluyen tumores órgano-confinados de muy bajo [Klotz L y cols, 2010] o bajo riesgo T1c -T2, Gleason ≤ 6 , PSA < 10 ng/ml [Reese Ac y cols, 2013]

En caso de elegir esta opción, es obligado el seguimiento y la monitorización periódica de los niveles de PSA. La vigilancia activa implica monitorización activa del curso de la enfermedad con la expectativa de intervenir con potenciales curativos cuando el cáncer progrese. Se realizarán determinaciones de PSA cada 6 meses, tacto rectal cada 12 meses, y biopsia prostática no menos de 12 meses salvo que exista indicación clínica.

Los criterios para definir la progresión del cáncer vienen dados por una progresión del PSA > 10 ng/ml, o una progresión del Gleason en la rebiopsia. Aproximadamente entre un 26-40% de los pacientes que están en observación pasan a recibir tratamiento dentro de los tres primeros años ya sea por progresión o por la ansiedad de permanecer sin tratamiento [Tossian JJ y cols, 2011].

I.E.2 Prostatectomía Radical (PR)

La prostatectomía radical (PR) es apropiada para cualquier paciente con un cáncer confinado en la próstata, si bien debido a su morbilidad perioperatoria se recomienda en caso de una esperanza de vida superior a 10 años. La indicación principal sería por tanto cáncer de bajo o riesgo intermedio cT1a-T2b, Gleason 6-7 y PSA < 20 ng/ml. Los pacientes en estadios T3 sólo serán candidatos a esta opción siempre que la extensión extraprostática del tumor sea limitada, el PSA < de 20 ng/ml y el Gleason < de 8 [Heidenreich A y cols, 2014].

La técnica consiste en la extirpación total de la próstata entre el cuello vesical y la uretra, así como de las vesículas seminales. El procedimiento se acompaña de una

linfadenectomía en la mayoría de los casos limitada a las fosas obturadoras, primera estación de diseminación linfática en el cáncer de próstata. En caso de alta probabilidad de afectación ganglionar tras aplicar un normograma apropiado [Briganti A y cols, 2012] se puede realizar una disección pélvica extendida que permite un estadiaje más completo de la afectación ganglionar [Joniau S y cols, 2013].

La PR puede ser realizada a través de tres vías de abordaje: vía retropúbica extraperitoneal, por vía perineal y más recientemente mediante abordaje laparoscópico a través de 4 ó 5 trócares abdominales. Una modificación de la técnica laparoscópica es la cirugía robótica. La cirugía laparoscópica se ha incorporado con fuerza en los últimos 10 años en el tratamiento del cáncer de próstata, generalmente realizada por vía intraperitoneal aunque puede ser ejecutada vía extraperitoneal. Las ventajas sobre la cirugía convencional abierta incluyen un menor sangrado, menor estancia hospitalaria y menor requerimiento analgésico postoperatorio. Por el contrario, exige un mayor consumo de recursos, tiempo quirúrgico y precisa de una curva de aprendizaje prolongada. La cirugía robótica es la alternativa más reciente, y por sus características técnicas, con mejor ergonomía, visualización (x 10-12) en 3D, abolición del temblor y mejora de los movimientos permite un fácil aprendizaje. Desafortunadamente el precio del robot frena de momento la difusión del mismo [Novara G y cols, 2012]. Ambas técnicas, la laparoscópica y la robótica presentan un adecuado control de la enfermedad tras un seguimiento de 10 años [Manferrari F y cols, 2014], [Diaz M y cols, 2014].

Las complicaciones más importantes de la prostatectomía radical son la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria. La impotencia, por lesión de los nervios erectores que transcurren en las porciones posterolaterales de la próstata (bandeletas), es muy variable según las series (20-99%). La conservación uni o bilateral de las bandeletas neurovasculares en pacientes potentes y menores de 60 años permite conservar la función eréctil en más del 75% de los casos, con frecuencia ayudados por medicación oral tipo inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. La probabilidad de conservar la potencia sexual desciende mucho en varones mayores con frecuencia afectos previamente de algún grado de disfunción. La incontinencia es debida principalmente a la pérdida del esfínter interno y afecta de forma severa al 10-15 % de los pacientes operados a los 12 meses de la cirugía. Otras complicaciones de la cirugía incluyen las fístulas urinarias (1,5-4%), lesiones rectales (1%) y la obstrucción del cuello vesical (1-2%) [Michaelson MD y cols, 2008].

I.E.3 Radioterapia Externa (RTE)

La radioterapia externa (RT) es una eficaz arma para el tratamiento del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado. No existen estudios randomizados comparativos de RT frente a cirugía radical, pero los resultados de series no comparativas demuestran una eficacia similar de ambas modalidades en el control oncológico de la enfermedad [Critz Fa y cols, 2013].

Los desarrollos técnicos en los últimos 15 años han permitido el desarrollo de nuevas técnicas de planificación como son la RT Conformacional 3D (3D CRT) y la de Intensidad Modulada (IMRT) que permiten un aumento de la dosis administrada con menor irradiación de los órganos vecinos (vejiga y recto) lo que ha permitido una significativa disminución de morbilidad [Bauman G y cols, 2012]

Se considera que una dosis de 75,6 a 79,2 Grays en las fracciones convencionales en la próstata (con o sin vesículas seminales) es la dosis apropiada para cánceres de bajo riesgo [Kudan DA y cols, 2008]. En caso de pacientes de riesgo intermedio o alto la dosis debería ser de hasta 81,0 Grays [Xu N y cols, 2011].

La radioterapia externa del tumor primario prostático tiene varias ventajas frente a la prostatectomía radical. La RT evita las complicaciones inherentes a la cirugía como es el sangrado o los riesgos asociados a la anestesia, además de tener un bajo riesgo de incontinencia urinaria y una buena opción de preservar la función eréctil [Potoski AL y cols, 2004]. Las desventajas incluyen una duración de 8-9 semanas, y efectos secundarios agudos (acaecidos durante el tratamiento o en los 3 primeros meses) o tardíos. Los agudos incluyen síntomas miccionales temporales (polaquiuria, disuria o hematuria) en el 50% de los casos y cuadros de proctitis. Los tardíos incluyen la proctitis crónica, ulceraciones vesicales, estenosis uretral y también disfunción eréctil en un 30-40% de los pacientes radiados [Hunter GK y cols, 2012].

I.E.4 Braquiterapia o Radioterapia de implantación intersticial

La braquiterapia de baja tasa consiste en la colocación de semillas de material radiactivo en el interior del parénquima prostático a través del periné y guiados mediante ecografía transrectal. Esto permite la administración de una gran dosis de irradiación en el tejido (dosis habituales de 145 Gy), con muy escasa radiación de los tejidos circundantes (vejiga, recto e intestino). El procedimiento es realizado por un

equipo multidisciplinar formado por urólogos, radioterapeutas y radiofísicos [Guinot JL y cols, 2008].

Entre las ventajas de la técnica se incluye que es un procedimiento semiambulatorio, realizable con anestesia regional, y estancia posoperatoria de unas horas. Las semillas utilizadas son de ^{125}I , cuya vida media es de 60 días y más raramente las de ^{103}Pd , con una vida media de 17 días.

El candidato ideal para braquiterapia de baja tasa incluye al paciente con cáncer de próstata de bajo riesgo (PSA < 10ng/ml, Gleason ≤ 7 y estadio $\leq \text{T2a}$), con un volumen prostático <50ml, y que no presenten una clínica miccional severa o previa resección transuretral de la próstata [Ash D y cols, 2000].

Los resultados oncológicos en estos pacientes son buenos, superponibles a otras modalidades terapéuticas con un control bioquímico de la enfermedad a 10 años variable entre el 85%-94% según series [Prada PJ y cols, 2005].

Los efectos secundarios de la braquiterapia de baja tasa incluyen fundamentalmente toxicidad rectal y genitourinaria. Aproximadamente dos tercios de los pacientes sufren tras el implante, durante un periodo de 2 a 6 semanas clínica de polaquiuria, urgencia y disminución del calibre miccional. Suele responder esta sintomatología al tratamiento con antiinflamatorios y alfabloqueantes. La retención urinaria tras el implante está referida entre el 2%-15% de los casos. Algunos pacientes refieren también alteraciones del hábito intestinal, incluso rectorragias hasta en el 15% de los pacientes, que suelen desaparecer al poco tiempo. La disfunción eréctil puede aparecer en el 20- 30% de las ocasiones.

Otro de los problemas de la técnica supone que el seguimiento bioquímico es más complejo que en los sometidos a cirugía. El nadir (valor más bajo de PSA) puede tardar 2 años en lograrse, y un 25-40% de los pacientes experimentan un pico de PSA (rebote) entre 1 y 5 años después del tratamiento.

I.F TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA DE INTERMEDIO-ALTO RIESGO

Se considera enfermedad de intermedio- alto riesgo al cáncer de próstata cuyo tratamiento locorregional resulta insuficiente para erradicar la enfermedad. El riesgo debe ser entendido como la probabilidad de progresión, enfermedad sintomática o muerte por cáncer.

I.F.1 Prostatectomía Radical (PR)

En estos casos es estimable que la cirugía conlleve tratamiento adyuvante, bien radioterapia o bloqueo hormonal completo, dado que se describe en la literatura una alta posibilidad de afectación de márgenes tras la prostatectomía en torno al 33-66% de los casos [Ward JF y cols, 2005]. Además la probabilidad de positividad a nivel ganglionar se sitúa entre el 8-49% [Van Poppel H y cols, 2008], [Loeb S y cols, 2007]. Por ello se puede estimar que entre un 56-78% de los pacientes requerirán adyuvancia tras la prostatectomía [Rozet F y cols, 2013].

La guía del cáncer de próstata de la NCCN [NCCN, 2014] admite en pacientes de riesgo intermedio (T2b-T2c, Gleason=7, PSA entre 10-20ng/ml) con esperanza de vida superior a 10 años, la posibilidad de prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica extendida si la probabilidad de metástasis es >2%; o el uso de radioterapia externa combinada o no con braquiterapia manteniendo un bloqueo hormonal completo durante 4-6 meses.

En pacientes de alto riesgo (T3a, Gleason 8-10, PSA>20ng/ml) admite en algunos casos seleccionados la prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica extendida, si bien propone como mejor opción la radioterapia externa con bloqueo hormonal completo durante 2-3 años combinando o no con braquiterapia.

En los casos con positividad ganglionar tras el vaciamiento ganglionar o en casos donde no se haya completado esta estadificación, propone añadir radioterapia adyuvante en la próstata y en las cadenas ganglionares o bien añadir bloqueo hormonal completo.

Es de reseñar que existen publicaciones que defienden la prostatectomía radical acompañada de linfadenectomía pélvica extendida incluso en pacientes con afectación ganglionar, dado que la supervivencia es superior que en aquellos en que no se practica la cirugía a pesar del tratamiento adyuvante posterior [Engel J y cols, 2010], [Briganti A y cols, 2009].

I.F.2 Radioterapia Adyuvante

La recomendación de la guía Europea del Cáncer de próstata del año 2014 [Heidenberg y cols, 2014] incluye dos posibilidades en pacientes con cáncer de alto riesgo tras la prostatectomía radical: radioterapia inmediata con 66,6 Gy en el lecho prostático o seguimiento clínico en aquellos pacientes en los que el nivel de PSA tras la cirugía sea indetectable. En los pacientes en seguimiento, en el supuesto de incremento documentado del PSA (0,1-0,3ng/ml) se recomendaría la RT adyuvante con 66,6 Gy.

El uso de radioterapia (RT) adyuvante tras la cirugía en pacientes de alto riesgo conlleva una mejoría en la supervivencia a los 5 años superior al 20 % según diversas publicaciones [Bolla M y cols, 2005], [Thompson IM y cols, 2009], [Wiegel T y cols, 2009].

En una actualización más reciente de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) con un seguimiento de 10,6 años se concluye: una mayor supervivencia libre de enfermedad (58,9% frente al 39,4%), y una menor recidiva local (7,0% frente al 16,5%) en los pacientes tratados con RT adyuvante con respecto a los no tratados tras la cirugía [Bolla M y cols, 2012].

I.F.3 Radioterapia Externa

Existen 3 opciones de tratamiento en función de la edad del paciente, comorbilidades y salud sexual de los pacientes: RT externa con dosis escalonadas de 76 a 81 Gy; una combinación de RT externa con braquiterapia; o una asociación de bloqueo androgénico completo (BAC) durante 4-6 meses y RT externa con una dosis convencional de 70Gy.

La opción más recomendada es la combinación de BAC y RT, superior al uso de bloqueo o radioterapia de forma aislada [Widmark A y cols, 2009]. El uso de BAC y RT mejora la supervivencia libre de enfermedad (60,9% frente al 8,5%), disminuyendo la progresión locorregional (9,7% frente al 29%) y la progresión metastásica (3% frente al 10,8%) [Mottet N y cols, 2012]. En publicaciones recientes se recomienda mantener el BAC de forma adyuvante entre 2 y 3 años y no sólo de forma neoadyuvante a la radioterapia [Warde P y cols, 2012].

La irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos de la pelvis con una dosis de 46-50 Gy puede ser de utilidad en pacientes con cáncer de alto riesgo si bien no se ha conseguido demostrar en estudios randomizados [Lawton CA y cols, 2007]. Posiblemente se puedan beneficiar aquellos pacientes en los que la cirugía determine afectación ganglionar y utilizar por tanto la RT de forma adyuvante y no como tratamiento profiláctico.

I.G TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA AVANZADO

En caso de documentarse afectación ganglionar, diseminada o simplemente tumores cuyos parámetros impliquen una muy baja posibilidad de cura, el tratamiento

de elección del cáncer de próstata es la hormonoterapia. Actualmente el concepto de cáncer de próstata avanzado incluye también a los pacientes con recidiva biológica, o con altas probabilidades de recidiva tras terapia radical de intención curativa.

I.G.1 Tratamiento hormonal: supresión androgénica

La próstata es un órgano dependiente en su crecimiento del nivel de andrógenos. La supresión o deprivación androgénica consiste en aplicar tratamientos que consigan disminuir al máximo los niveles de testosterona en el organismo, con ello se ha observado que disminuye el tamaño tanto de la próstata normal como de la próstata tumoral.

La consecución del descenso de testosterona (T) plasmática puede lograrse bien mediante la inhibición de la producción a través de actuaciones sobre el eje hipotálamo-hipófisis-testículo, o bien mediante el bloqueo periférico con inhibidores competitivos de la unión andrógeno-receptor [Rodríguez Antolín A y cols, 2005]. El tratamiento inicial recomendado en la práctica clínica se realiza a través de la inhibición de la producción hormonal mediante castración quirúrgica (orquiectomía subalbugínea) o lo que es mucho más frecuente mediante el empleo de agonistas de la hormona LHRH.

Los efectos secundarios derivados de la pérdida de hormonas sexuales incluyen la impotencia y la pérdida de libido, los sofocos o golpes de calor, cambios físicos como la ginecomastia o el aumento de peso [Grossmann M y cols, 2013]. Otros efectos secundarios a largo plazo incluyen la atrofia muscular, anemia, alteraciones del perfil lipídico, hiperglucemias [Terrier JE y cols, 2013], cierto estado subdepresivo y de déficit cognitivo, y también osteoporosis derivada de la pérdida de la testosterona conlleva en estos pacientes un incremento de fracturas y de la mortalidad asociada [Coleman RE y cols, 2013].

I.G.1.1 Orquiectomía subalbugínea

La orquiectomía subalbugínea mediante un sencillo procedimiento quirúrgico consigue un rápido descenso de la Testosterona plasmática por debajo de 20 ng/ml. La orquiectomía ha gozado de una gran aceptación desde los años 40 y son numerosos los estudios que avalan su efectividad. Entre las ventajas figuran su eficacia, su bajo coste económico, la rapidez de consecución de los objetivos perseguidos y el hecho de que

evita incumplimientos terapéuticos. Sus desventajas vienen derivadas del impacto emocional que supone la orquiectomía para el paciente, las complicaciones derivadas del acto quirúrgico y la irreversibilidad del procedimiento.

I.G.1.2 Análogos sintéticos de la hormona hipotalámica liberadora de LH (aLHRH)

Los aLHRH son actualmente el tratamiento de supresión hormonal más utilizado en nuestro medio. Su administración produce un aumento de la producción de LH y FSH durante 1 ó 2 semanas. Pasado ese periodo se produce una desensibilización de los receptores de la glándula pituitaria consiguiéndose unos niveles de testosterona en rango de castración en 3-4 semanas. Se dispone actualmente de cuatro formulaciones de análogos en el mercado (leuprorelina, goserelina, triptorelina y buserelina) con preparaciones de liberación retardada que requiere la administración subcutánea o intramuscular en un rango de frecuencia de 1 a 3 meses.

La eficacia de estas moléculas ha sido ampliamente demostrada en la literatura, siendo comparable a la de la castración quirúrgica [*Samson DJ y cols, 2002*].

Las ventajas de los análogos LHRH incluyen su eficacia, su excelente perfil de tolerancia, su comodidad (un vial trimestral), el menor impacto psicológico que producen al paciente frente a la cirugía de castración y la posibilidad de reversibilidad del bloqueo. Al frente de sus desventajas están su elevado precio y la estimulación de testosterona durante las 3-4 primeras semanas (fenómeno flare) lo que puede provocar una exacerbación de los síntomas o la aparición de complicaciones como la compresión medular en caso de metástasis óseas lumbares. Para evitar este fenómeno es obligada la adición de un antiandrógeno periférico durante las primeras semanas con el fin de bloquear el exceso de testosterona circulante.

I.G.1.3 Antiandrógenos periféricos

Los antiandrógenos periféricos son inhibidores competitivos de la testosterona circulante en su unión con el receptor celular. Los antiandrógenos son clasificados según su estructura química en esteroideos (acetato de ciproterona y acetato de medroxiprogesterona) y antiandrógenos no esteroideos (flutamida y bicalutamida).

Ambos tipos son inhibidores competitivos de los andrógenos en su unión al receptor, si bien los esteroideos tienen una acción central progestágena que inhibe la

producción central de LH y por ende de testosterona, mientras que los antiandrógenos no esteroideos mantienen la testosterona normal o ligeramente elevada.

El acetato de ciproterona de larga tradición terapéutica en nuestro país, ha demostrado menor eficacia que los análogos LHRH en cuanto al tiempo de progresión de los tumores metastáticos. Si bien la tolerancia del acetato de ciproterona es buena está reseñada la toxicidad hepática en los tratamientos prolongados [*Friedman G y cols, 1999*].

Los **antiandrógenos no esteroideos** no están aprobados en nuestro país como monoterapia en el CP metastático limitándose su uso a la sumación a castración o a un análogo LHRH. La bicalutamida a altas dosis (150 mg/día) ha sido ampliamente evaluada como monoterapia en CP avanzado. Dos grandes ensayos randomizados no han demostrado diferencias significativas en la supervivencia global con respecto a castración en tumores localmente avanzados, si bien la supervivencia es inferior en los pacientes metastáticos.

I.G.1.4 Bloqueo Androgénico Completo (BAC)

El bloqueo androgénico completo, combinado o máximo, pretende la eliminación del 5% de testosterona circulante proveniente de la suprarrenal que dentro de la célula prostática es convertida en el andrógeno efectivo, la dihidrotestosterona. Combina la orquiectomía médica (aLHRH) o quirúrgica con un antiandrógeno periférico como la flutamida o la bicalutamida [*Schröder F y cols, 2012*].

La deprivación androgénica se puede realizar de forma **intermitente** alternando periodos de bloqueo con otros sin él, de manera que permite una recuperación hormonal mejorando la tolerabilidad y la calidad de vida de los pacientes. Estos pacientes presentan menos alteraciones hematológicas y de su metabolismo, menos sofocos, y mejor función sexual [*Abrahamsson PA, 2010*].

Existen numerosas publicaciones que incluyen miles de pacientes que concluyen que la deprivación androgénica intermitente tras el periodo de inducción es igual de eficaz que la continuada en términos de supervivencia [*Hussain M y cols, 2006*], [*Hussain M y cols, 2013*], [*Vaishampayan UN y cols. 2013*].

Los criterios a seguir para aplicar un bloqueo de forma intermitente son:

La inducción inicial debe durar entre 6 y 9 meses. El tratamiento puede interrumpirse sólo si los pacientes presentan niveles de PSA <4ng/ml en pacientes con metástasis or < 0,5ng/ml en pacientes con recaída de su enfermedad. El tratamiento

debe reiniciarse cuando se produzca elevación del PSA > 10-15 ng/ml en pacientes metastásicos o > 4ng/ml en pacientes no metastásicos. La reintroducción del bloqueo se hará durante 6-9 meses hasta de nuevo alcanzar niveles nadir de PSA.

I.G.2 Diagnóstico y tratamiento de la recaída del cáncer de próstata tras terapias curativas

I.G.2.1 Definición de Recurrencia

Tras la prostatectomía radical un valor de PSA > 0,2 ng/ml en dos determinaciones es compatible con recurrencia del cáncer [*Stephenson AJ y cols, 2006*].

Tras la radioterapia, un valor de PSA > 2ng/ml por encima del nivel nadir conseguido tras la radioterapia representa recurrencia del cáncer [*Roach M y cols, 2006*].

I.G.2.2 Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen como la gammagrafía ósea o la tomografía computerizada (TAC) para determinar posibles sitios de recurrencia son de baja utilidad salvo que los pacientes presenten niveles de PSA > 20 ng/ml o que la velocidad del PSA sea > 2ng/ml/año [*Kane CJ y cols, 2003*].

La resonancia magnética con antenas endorrectales pueden ser útiles para detectar recurrencia en caso de niveles de PSA > 2ng/ml [*Cirillo S y cols, 2009*].

La tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-Colina o ¹¹C-Colina es de utilidad para detectar recurrencia e incluso facilitar la planificación radioterápica posterior [*Picchio M y cols, 2014*].

En un estudio comparativo de la resonancia magnética multiparamétrica con antenas endorrectales y PET-TAC con ¹¹C-Colina, se concluye que la RM es superior en la detección de recurrencia local, que la PET-TAC superior en la detección de metástasis ganglionares a nivel pélvico, y ambas excelentes en la detección de metástasis óseas. Por ellos considera que ambas técnicas son complementarias en pacientes con sospecha de recurrencia tras prostatectomía [*Kitajima K y cols, 2014*].

I.G.2.3 Tratamiento de la recurrencia tras prostatectomía

Pacientes tratados inicialmente con cirugía radical pueden ser rescatados de forma exitosa con RT, empleando dosis de 64-66 Gy, y donde los niveles de PSA previos a la

RT van a ser determinante en el éxito del tratamiento considerándose el nivel óptimo un PSA < 0,5ng/ml [Siegmann Ay cols, 2012], si bien algunos autores recomienda adelantar la RT a niveles de PSA <0.28ng/ml [Briganti A y cols, 2012].

En aquellos pacientes que no quieran someterse al tratamiento radioterápico como segunda opción estaría el bloqueo androgénico completo.

I.G.2.4 Tratamiento de la recurrencia tras radioterapia

En estos pacientes el tratamiento de elección es el bloqueo hormonal completo.

En casos muy concretos, en que los pacientes presenten baja comorbilidad, una esperanza de vida superior a 10 años, que el tumor primario fuera un T2 órgano confinado, con Gleason < 7 y un PSA < 10 ng/ml se podría realizar una prostatectomía de rescate [Chade DC y cols, 2012].

I.G.2.5 Tratamiento de la recurrencia tras Bloqueo Hormonal

Varios términos se han acuñado para definir la recurrencia en pacientes con bloqueo hormonal como cánceres hormonorresistentes, andrógeno independientes u hormono independientes. Se podría diferenciar un grupo de cánceres resistentes a la castración que siguen siendo sensibles a hormonas que actúan frente a los receptores androgénicos (enzalutamida) o síntesis de andrógenos (acetato de abiraterona), en contraposición con los cánceres realmente hormonorresistentes (HR).

Los criterios para definir resistencia a la castración serían: niveles de testosterona en el rango de castración (<50ng/dl o <1,7 nmol/l) y 3 elevaciones consecutivas del PSA, separadas en 1 semana, con dos de ellas con incremento del 50% sobre el valor nadir con un PSA > 2ng/ml.

En caso de metástasis óseas sería indicativo de resistencia la aparición de dos ó más lesiones óseas en una gammagrafía o lesiones de partes blandas.

- **Tratamiento Hormonal de segunda línea**

La primera estrategia recomendada es **retirar el tratamiento con antiandrógenos** en el caso de que el paciente esté tratado con bloqueo hormonal completo, con ello se observa en algunos casos mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad y disminución del PSA durante algunas semanas y puede durar unos 3-4 meses.

Otra maniobra es **cambiar el tipo de antiandrógeno**. Ya hemos visto que son fármacos que bloquean los receptores de andrógenos y alteran los niveles de otras hormonas en el organismo, disminuyendo en ocasiones los altos niveles de testosterona que favorecen el crecimiento del tumor. Otros fármacos que bloquean la actividad de los andrógenos en el cuerpo también pueden ser utilizados como los estrógenos, corticoides (Dexametasona o Prednisona) y un antifúngico que es el ketokonazol [*Di Lorenzo G y cols, 2010*].

Otras opciones disponibles son:

Acetato de abiraterona junto con prednisona:

El acetato de abiraterona es un fármaco de administración oral, que impide la síntesis de andrógenos tanto a nivel de los testículos como de la glándula suprarrenal como del propio tumor de próstata y ha sido ampliamente investigado en el tratamiento del cáncer de próstata.

A raíz del ensayo COU-302 se demostró la superioridad de la combinación de acetato de abiraterona con prednisona frente a prednisona sola en pacientes asintomáticos o ligeramente sintomáticos con cáncer de próstata resistente a la castración hormonal y que previamente habían recibido tratamiento con docetaxel. En estos pacientes la supervivencia global, el tiempo hasta la progresión del PSA, supervivencia libre de enfermedad, y el grado de respuesta al PSA fue mejor en todos los supuestos en el grupo tratado con esta combinación. La toxicidad del tratamiento dio lugar a fatiga, dolor óseo, náuseas, y toxicidad gastrointestinal. [*de Bono JS y cols, 2011*].

El mismo grupo ha publicado un ensayo similar, esta vez sin tratamiento quimioterápico previo, con resultados similares aunque no con tanta rotundidad que cuando los pacientes habían recibido docetaxel. Así, concluyen que mejoró la supervivencia libre de progresión radiológica, y una tendencia a mejorar la supervivencia global. [*Ryan CJ y cols, 2013*].

Enzatumida:

Otro fármaco que ha conseguido resultados positivos en cáncer de próstata resistente a la castración tras tratamiento previo con docetaxel es **Enzalutamida** (MDV

3100), un fármaco antiandrógeno puro mucho más potente que bicalutamida, también de administración oral. El estudio fase III multicéntrico internacional AFFIRM aleatorizó 1119 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que habían progresado al tratamiento previo con docetaxel a recibir MDV 3100 o bien placebo, los pacientes tratados con el fármaco tuvieron una supervivencia media de 18,4 meses comparado con 13,6 meses para los tratados con placebo. Esto se traduce en una reducción del 37% en el riesgo de muerte [Scherr HI y cols, 2012].

Quimioterapia. Docetaxel:

La combinación de docetaxel a dosis de 75mg/m² cada 3 semanas en combinación con prednisona representa el régimen citotóxico de elección en pacientes con resistencia a la castración hormonal, resultando en una mediana de beneficio en la supervivencia de 3 meses y una mejoría de la calidad de vida y disminución del dolor óseo en comparación con el mitoxantrone [Tannock IF y cols, 2004].

La indicación más apropiada del tratamiento quimioterápico debería ser un escenario con afectación metastásica sintomática o extensa, rápida progresión de los niveles de PSA, o una corta respuesta al tratamiento con bloqueo androgénico completo. Se han descrito factores con peor pronóstico de respuesta como la afectación metastásica viscera, dolor, anemia, progresión ósea en la gammagrafía y tratamiento previo con estramustina. [Armstrong AJ y cols, 2010].

Inmunoterapia (vacunas)

A diferencia de las vacunas preventivas (como las de la gripe) que refuerzan el sistema inmune para ayudar a proteger a la persona y que no contraiga una enfermedad, se han desarrollado vacunas que “ordenan” al sistema inmune que combata la enfermedad cuando ya está presente en el organismo. Este tipo de vacuna, llamada inmunoterapia celular autóloga, se produce extrayendo glóbulos blancos de la sangre del paciente para exponerlos a una proteína de las células cancerosas de próstata y a una molécula estimulante. Posteriormente se inyecta la vacuna al paciente (en tres dosis durante un mes). Con este proceso se prepara a los glóbulos blancos para que sean capaces de estimular al sistema inmune del paciente y atacar a las células cancerosas una vez son reintroducidos en el organismo

Sipuleucel® es el nombre de la vacuna que ha sido aprobada en abril de 2010 en EEUU una vez comunicados los resultados de un estudio aleatorizado con 512 pacientes de cáncer de próstata avanzado resistente a la castración que no tenían síntomas de la enfermedad [Kantoff PW y cols, 2010]. La vacuna logró aumentar la supervivencia de los pacientes en un promedio de 4.5 meses, mejorando las tasas de supervivencia a tres años en 38% y reduciendo el riesgo general de muerte en 22.5%. Los pacientes que participaron en el estudio ya habían sido tratados con terapia hormonal, muchos ya habían recibido incluso quimioterapia. Los efectos secundarios más frecuentes fueron escalofríos, fiebre y dolor de cabeza generalmente de leve intensidad. Sin embargo, su elevadísimo coste y la complejidad de administración del tratamiento son factores en contra de una rápida aprobación del fármaco en otros países como el nuestro.

Otros fármacos dentro del grupo de inmunoterapia están siendo evaluados en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a castración sin síntomas o con muy pocos síntomas, los resultados hasta la fecha son esperanzadores para este grupo de pacientes.

Nuevos agentes dirigidos al hueso

Denosumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a una proteína clave en la progresión de las metástasis óseas, se administra vía subcutánea una vez al mes y tiene un efecto en la prevención de eventos esqueléticos (fracturas patológicas, radioterapia o cirugía sobre el hueso y compresión medular) asociados a las metástasis óseas de diferentes tumores sólidos entre los que se encuentra el de próstata [Smith MR y cols, 2012].

En un estudio aleatorizado Denosumab retrasó significativamente la aparición del primer acontecimiento óseo y redujo tanto el primero como los siguientes, comparado con ácido zoledrónico [Fizazi K y cols, 2011].

Alpharadin® (**Cloruro de Radio 223**) un nuevo agente del grupo de los radiofármacos que debe administrarse bajo la supervisión del Servicio de Medicina Nuclear, ha demostrado mejorar la supervivencia frente a placebo (14.9 vs 11.3 meses) en pacientes sintomáticos con carcinoma prostático avanzado con metástasis óseas que ya habían recibido previamente quimioterapia con Docetaxel (actual estándar) o bien que no eran elegibles para dicho tratamiento. Alpharadin consiguió una reducción del

riesgo de muerte del 31%. Además de este beneficio en supervivencia, la administración del fármaco prolongó el tiempo hasta el primer evento óseo y no añadió toxicidad reseñable en comparación con placebo. Se administra de forma intravenosa en 6 dosis con un intervalo mensual entre dosis [*Parker C y cols, 2012*].

Tratamiento de soporte

Existen otras opciones de tratamiento disponibles que mejoran los síntomas asociados a la enfermedad y deben ser aplicados en combinación con los tratamientos específicos del tumor (hormonoterapia y quimioterapia) para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Medicamentos contra el dolor o analgésicos (desde aspirina hasta los opioides) son muy eficaces. En cuanto a la posible adicción o dependencia con fármacos opioides casi nunca es un problema si se prescriben en pacientes con dolor de gran intensidad. Son efectos secundarios indeseables de los mismos la somnolencia y el estreñimiento, pero habitualmente se pueden manejar ajustando las dosis o agregando otros medicamentos para aliviar estos efectos.

Los **bifosfonatos** son un grupo de medicamentos que puede ayudar a aliviar el dolor de huesos causado cuando el cáncer que se ha extendido (metástasis óseas). Además, los bifosfonatos ayudan a fortalecer los huesos en los pacientes que reciben terapia hormonal (prevención de la osteoporosis) y también son eficaces en la prevención de complicaciones esqueléticas (dolor, fracturas, compresión de la médula espinal) en pacientes con metástasis óseas que hayan progresado a una primera línea de tratamiento hormonal.

El bifosfonato más usado es el ácido zoledrónico, que se administra mediante inyección intravenosa de corta duración (15 minutos) ajustando la dosis a la función renal del paciente. [*Saad F y cols, 2004*].

Los bifosfonatos pueden ocasionar también efectos secundarios, incluyendo síntomas parecidos a la gripe, dolor en los huesos 24 horas tras la infusión y un efecto secundario poco común, pero muy angustiante, es la osteonecrosis del hueso mandibular (se detiene el riego sanguíneo de un área en el hueso y esa parte del hueso muere). Esto puede causar pérdida de dientes e infecciones o heridas abiertas del hueso

de la mandíbula que no cicatrizan. La única manera eficaz de tratar esta complicación es suspender la administración del medicamento y administrar fármacos para aliviar los síntomas.

Otras opciones de tratamiento incluyen otros radiofármacos como el estroncio 89 o el samario 153 con beneficio paliativo demostrado, se utilizan para el tratamiento del dolor de las metástasis óseas en pacientes que no responden a otros abordajes terapéuticos o no es recomendable la práctica de quimioterapia o radioterapia externa.

I.H LA CROMOGRANIN A COMO MARCADOR DE DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA A NIVEL TISULAR Y SERICO.

I.H.1 La Cromogranin A a nivel tisular y sérico en los tumores neuroendocrinos

La Cromogranin A (CgA) pertenece a la familia de proteínas secretoras que están presentes en las vesículas del núcleo denso de las células neuroendocrinas. Debido a su amplia distribución en los tejidos de origen neuroendocrino (NE) se puede utilizar como un excelente marcador inmunohistoquímico de neoplasias que tengan este origen. Las técnicas inmunohistoquímicas para detectar CgA en el tejido tumoral se utilizan en la práctica clínica desde hace años, permitiendo una adecuada caracterización [*O'Connor DT y cols, 1983*], [*Wiedenmann B y cols, 1989*].

La CgA se puede utilizar como marcador tisular en numerosos procesos de origen NE, tanto tumorales como en hiperplasias. Estos son las situaciones en que se ha señalado la utilidad de la CgA [*Nobels FR y cols, 1998*]:

- Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP): carcinoide, gastrinoma, glucagonoma, insulinoma, somatostatinoma, vipoma.
- Tumores derivados del sistema nervioso (ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neuroblastoma).
- Tumores hipofisarios.
- Carcinoma medular de tiroides.

- Tumor de células de Merkel.
- Tumor de paratiroides.
- Feocromocitomas y paragangliomas.
- Tumores del sistema neuroendocrino difuso (no GEP): tumor carcinoide bronquial, carcinoma pulmonar de células pequeñas.
- Hiperplasia neuroendocrina: hiperplasia de células enterocromafines a nivel gástrico, hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonar.

Por lo tanto, su espectro de aplicación es muy amplio en la valoración de los tumores neuroendocrinos.

De forma general recordar que los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias donde las células NE pueden derivar de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), de glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), de islotes (cáncer medular tiroides, células de Merkel, páncreas), y del sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico, urogenital). Los tumores originados a partir del sistema endocrino gastrointestinal y de los islotes del páncreas constituyen los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos que son los más frecuentes [*Navarro Martín LM y cols, 2013*].

El estudio Anatomopatológico de los TNE permite clasificar a los tumores de forma general en dos grandes grupos [*Klimstra DS y cols, 2010*]:

- Tipo I o Epitelial: TNE gastroenteropancreáticos, tumores pulmonares, adenoma/carcinoma hipofisario, carcinoma medular de tiroides, adenoma/carcinoma paratiroideo, carcinoma de células de Merkel.
- Tipo II o Neural: neuroblastoma clásico, neuroblastoma olfatorio, feocromocitoma, paraganglioma y tumores neuroectodérmicos primitivos (meduloblastoma, retinoblastoma, pineoblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo periférico).

Y la caracterización de cada uno de los tumores viene dada por el patrón histológico, los rasgos citológicos, la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica.

Los marcadores empleados en la inmunohistoquímica de uso habitual son la sinaptofisina, la cromogranin A, la enolasa neuronal específica, el CD56, el CD57 y el PGP 9.5. Y además con frecuencia se complementan con otros marcadores como las citoqueratinas de bajo peso molecular (CK8, CK18,CK19), la grelina, los receptores de somatostatina, el TTF-1, el CD99, y el Ki-67 empleado para valorar el índice proliferativo.

• La Cromogranin A como marcador sérico

La Cromogranin A se puede utilizar como un marcador sérico de actividad neuroendocina (NE) porque es liberada conjuntamente con el péptido hormonal contenido en los gránulos secretores [*Deftos LJ y cols, 1991*].

La concentración sérica de la CgA se encuentra elevada en pacientes con tumores NE, de manera que se describe que la existencia de niveles elevados se correlaciona con el volumen tumoral [*Hsiao RJ y cols, 1990*].

Si bien, su sensibilidad y especificidad no puede competir con los productos específicos secretados por el propio tumor, la utilización de la CgA sérica tiene aplicaciones clínicas útiles incluso en tumores secretores. En los tumores NE no secretores está descrita su capacidad de secretar CgA, y por tanto se puede utilizar como marcador sérico de estos tumores no funcionantes [*Schürmann G y cols, 1992*].

De acuerdo con la Guía Práctica de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los tumores neuroendocrinos actualizada en el año 2013, el marcador tumoral general principal a utilizar es la cromogranin A, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los tumores [*Capdevila J y cols, 2013*]. Otros marcadores generales serían el CEA, la ACTH, la PTHrp y la GHRH. A éstos habría que añadir los marcadores tumorales específicos de cada variedad de tumor: carcinoide (serotonina, 5-HIAA, histamina, enolasa neuronal específica), insulinoma (insulina, proinsulina), glucagonoma (glucacón), vipoma (VIP), gastrinoma (gastrina), somatostatinoma (somatostatina), pancreático (polipéptido pancreático).

I.H.2 Diferenciación neuroendocrina del cáncer de próstata

Desde principios de los años 90 se conoce la existencia de células neuroendocrinas localizadas en el tejido prostático cuya función endocrina, paracrina, y neurocrina está involucrada en el crecimiento y diferenciación de la próstata. La diferenciación neuroendocrina en el cáncer de próstata se manifiesta en tres formas: carcinoma de células pequeñas, tumores carcinoides o carcinoid-like, y adenocarcinoma de próstata con diferenciación neuroendocrina focal [*di Sant'Agnese PA y cols, 1992*].

Este último patrón es el más frecuente de todos ellos, si bien viene a suponer en el tumor primario menos de un 5% de la masa tumoral [*Volante M y cols, 2006*].

Las células NE de la próstata se caracterizan por no expresan receptores nucleares de andrógenos ni el antígeno prostático específico como si hacen las células secretoras del epitelio [*Huang J y cols, 2006*]. Otra característica de las células NE son la ausencia de actividad proliferativa siendo células postmitóticas donde normalmente el antígeno Ki-67 es negativo [*Grobholz R y cols, 2005*]. También se ha caracterizado un incremento de la actividad apoptótica con sobreexpresión del Bcl-2 [*Segal L y cols, 1994*], y recientemente se ha descrito la existencia de una mutación de la proteína p53 en las células NE del adenocarcinoma de próstata [*Chen H y cols, 2012*].

De la misma manera que en los otros tumores de estirpe neuroendocrina, histológicamente la diferenciación NE del cáncer de próstata viene determinada por marcadores inmunohistoquímicos como la cromogranin A, la enolasa neuroespecífica y la sinaptofisina.

La diferenciación NE no necesariamente se hace evidente en todos los adenocarcinomas en el momento del diagnóstico sino que se describe en la literatura que en pacientes con cáncer de próstata tratados con terapia antiandrogénica se produce un incremento de la diferenciación NE como consecuencia de un incremento del estímulo anti-apoptótico y de la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el IGF, el factor de crecimiento keratinocítico (KGF), y algunas interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) [*Spiotto MT y cols, 2000*], [*Lee LF y cols, 2004*], [*Liu Q y cols, 2013*]. Estos estímulos inducen la proliferación celular del cáncer de próstata a través de la vía del receptor de andrógenos (a pesar de la castración

hormonal) mediante la activación de las protein kinasas MAPK, PKA y mTOR y como consecuencia dan lugar a progresión tumoral promoviendo la diferenciación NE [Wu C y cols, 2006], [Uysal-Onganer P y cols, 2010].

Existe evidencia de la correlación entre la edad y senescencia y la diferenciación NE en el cáncer de próstata. Las células senescentes son aquellas que pueden secretar diferentes factores y de forma paracrina promover la tumorigenicidad de las células malignas vecinas. La terapia de deprivación androgénica puede inducir esta situación de senescencia en las propias células epiteliales e inducir su diferenciación NE [Pernicová Z y cols, 2011]. O como proponen otros autores, las células NE ya existentes en el tumor prostático pueden proporcionar señales de crecimiento a las células tumorales no NE adyacentes a través de un mecanismo paracrino. De esta manera contribuirían al fracaso terapéutico y a la progresión hacia un estado de resistencia a la castración [Yuan TC y cols, 2007], [Sun Y y cols, 2009].

En cuanto al pronóstico y valor predictivo de la diferenciación NE del cáncer de próstata hay que tener en consideración que células NE pueden estar presentes en todos los cánceres prostáticos. La implicación pronóstica de la diferenciación neuroendocrina en cánceres de nuevo diagnóstico subsidiarios de tratamiento quirúrgico (prostatectomía radical) o radioterápico con fines curativos es controvertida [May M y cols, 2007], [Krauss DJ y cols, 2011].

Sin embargo, en situación de resistencia a la castración hormonal la diferenciación NE se asocia a un peor pronóstico [Hirano D y cols, 2004]. También presentan un peor pronóstico aquellos cánceres tratados con quimioterapia que presenten diferenciación NE [Culine S y cols, 2007], [Flechon A y cols, 2011].

De forma general podemos decir que la diferenciación neuroendocrina ocurre sobre todo en tumores de alto grado y alto riesgo, y especialmente en pacientes en tratamiento con deprivación androgénica que presentan progresión tumoral y resistencia a la castración hormonal.

• **La Cromogranin A como marcador sérico en el cáncer de próstata**

La Cromogranin A (CgA) sérica es un marcador tumoral que se relaciona con la diferenciación neuroendocrina (NE) y el tamaño tumoral en el cáncer de próstata [Berruti y cols, 2001]. Dada su independencia respecto al antígeno prostático específico

(PSA) debido a sus orígenes biológicos distintos, la información que aporta es complementaria a la androgénica aportada por el PSA.

En estudios iniciales se sugería realizar la determinación de la CgA sérica en el momento de diagnóstico del cáncer prostático en vistas a detectar pacientes con diferenciación NE candidatos a tratamientos hormonales sistémicos [Isshiki S y cols, 2002]. En estudios más recientes, se sigue recomendando determinar en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata los niveles séricos de CgA puesto que se correlaciona con la diferenciación neuroendocrina y agresividad del tumor, especialmente en casos de con un score Gleason 7-10 [Appetecchia M y cols, 2010].

Existen también publicaciones con respecto al impacto pronóstico de la CgA en pacientes que se van a someter a tratamientos curativos como la prostatectomía radical o radioterapia con resultados inciertos con respecto a su utilidad [Ahlgren G y cols, 2000], [Sciarpa A y cols, 2004], [Grimaldi F y cols, 2006].

Además, su elevación sérica en el seguimiento de pacientes tratados por cáncer prostático está considerada como un signo de progresión de su enfermedad, en relación con el fracaso de la terapia bloqueante antiandrogénica y consecuentemente ensombrece el pronóstico de estos pacientes [Wu JT y cols, 1999], [Bostwick D y cols, 2002].

La CgA también puede verse modificada en pacientes con insuficiencia renal [Tramonti G y cols, 2001], y en enfermedades metabólicas y endocrinas como el hiperparatiroidismo [Bergenfelz A y cols, 2000], adenomas hipofisarios [Kimura N y cols, 1997], o enfermedades endocrinas múltiples [Perachi M y cols, 2003]. También está descrito que determinados fármacos como los inhibidores de la bomba de protones puede ocasionar elevación de la CgA, sobre todo cuando coexiste patología gástrica asociada tipo hiperplasia celular, gastritis crónica o úlcera gástrica [Sanduleanu S y cols, 2001].

II. HIPOTESIS

Nuestras hipótesis de trabajo son:

La incorporación de la determinación sérica de la Cromogranin A en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata permite estimar la diferenciación neuroendocrina del mismo complementando a otros marcadores ya existentes (PSA, PSAlibre, PAP) que informan del componente androgénico del cáncer prostático.

La Cromogranin A como marcador neuroendocrino sérico puede ser de utilidad como factor pronóstico del cáncer de próstata en el momento del diagnóstico.

En el seguimiento del cáncer de próstata, la determinación de la Cromogranin A permitirá establecer qué grupos de pacientes serán susceptibles de desarrollar progresión de su enfermedad oncológica por diferenciación neuroendocrina.

La Cromogranin A sérica utilizada en el seguimiento permitirá identificar pacientes con resistencia al tratamiento hormonal con anterioridad a los otros marcadores prostáticos, incluso puede ser factor pronóstico de supervivencia.

III. OBJETIVOS

Para la confirmación de estas hipótesis hemos diseñado este estudio prospectivo con los siguientes objetivos:

3.1 Objetivos Primarios

3.1.1 Determinar la utilidad de incorporar la determinación sérica de la Cromogranin A en el momento del diagnóstico en pacientes que acuden a la consulta de Urología derivados desde los centros de Atención Primaria.

3.1.2 Determinar la utilidad de la determinación sérica de la Cromogranin A en el seguimiento de varones tratados de cáncer de próstata, de manera que su elevación permita identificar de forma precoz la presencia de progresión de la enfermedad en base a una diferenciación neuroendocrina del cáncer.

3.2 Objetivos Secundarios

3.2.1 Estudiar la sensibilidad diagnóstica de la Cromogranin A sérica para detectar el cáncer de próstata frente a los pacientes con hiperplasia benigna de próstata.

3.2.2 Estudiar la complementariedad de la Cromogranin A con los otros marcadores prostáticos séricos que informan del componente androgénico del cáncer de próstata, así como con la exploración de la próstata mediante el tacto rectal.

3.2.3 Establecer qué factores tienen utilidad pronóstica en el cáncer de próstata y valorar si la Cromogranin A puede ser utilizada con este fin.

3.2.4 Valorar mediante curvas de supervivencia la relevancia de presentar elevación de la Cromogranin A en el seguimiento del cáncer de próstata teniendo en consideración las posibles opciones terapéuticas que pueden ser la prostatectomía radical, radioterapia, bloqueo hormonal antiandrogénico completo o combinación de alguna o varias de ellas.

3.2.5 Valorar el papel de la Cromogranin A en el momento en que se produce hormonorresistencia, definida como la progresión bioquímica o sistémica de la enfermedad a pesar del bloqueo hormonal antiandrogénico completo.

IV. DISEÑO EXPERIMENTAL: PACIENTES Y METODO

IV.1 POBLACION MUESTRAL ESTUDIADA

Se valoraron de forma prospectiva todos los pacientes remitidos al Laboratorio de Radioinmunoanálisis del Servicio de Medicina Nuclear para la determinación de marcadores prostáticos séricos entre los años 2001 a 2004. En total, fueron 1509 pacientes. El seguimiento se realizó hasta Diciembre de 2011 coincidiendo prácticamente con el fin de las determinaciones de marcadores tumorales en el Servicio de Medicina Nuclear que se hizo efectiva un año después.

IV.1.1 Consideraciones éticas

A lo largo del todo el proceso relacionado con el estudio se preservó el anonimato de los pacientes incluidos. La recolección, gestión y análisis de los datos se realizó de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica (*Normas de la buena práctica clínica. Guía Tripartita armonizada de la ICH*).

IV.1.2 Pacientes seleccionados para valorar el papel de la Cromogranin A en el momento del Diagnóstico (capítulo V.1)

Se incluyeron 286 pacientes vistos en consulta de Urología, con el requisito de no tener ningún tipo de tratamiento prostático previo. También fueron criterios de exclusión la presencia de proceso inflamatorio tipo prostatitis aguda o crónica, infecciones del tracto urinario inferior, procesos de retención aguda de orina, o uso permanente de sonda vesical.

107 varones fueron diagnosticados de cáncer de próstata (CP) y 179 varones diagnosticados de hiperplasia benigna de próstata (HBP).

El diagnóstico de CP se realizó por biopsia transrectal ecodirigida en 93 (86,9%) y por punción aspirativa con aguja fina en 14 (13,1%). El diagnóstico de HBP fue por biopsia en 70 (39,1%), por punción aspirativa en 33 (18,4%), y por seguimiento clínico en 76 (42,5%) hasta el año 2011.

IV.1.3 Pacientes seleccionados para valorar el papel de la Cromogranin A en el seguimiento del Cáncer de Próstata (capítulo V.2)

Criterios de Inclusión:

1- Pacientes con cáncer de próstata diagnosticados entre 2001-2004 y seguimiento en el Laboratorio de Radioinmunoanálisis del Servicio de Medicina Nuclear, siendo por tanto el seguimiento mínimo de 7 años.

2- Pacientes con cáncer de próstata en seguimiento en el Laboratorio de Radioinmunoanálisis del Servicio de Medicina Nuclear con diagnóstico a partir de 1995.

3- Pacientes con hiperplasia benigna de próstata que en el seguimiento hasta 2006 son diagnosticados de cáncer de próstata.

Criterios de exclusión:

1- Existencia de metástasis óseas, hepáticas o pulmonares en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata.

2- Ausencia de historia clínica en el Servicio de Urología.

3- Presencia de otros tumores.

4- Existencia de patología múltiple asociada.

5- Cáncer de próstata diagnosticado con anterioridad a 1995.

6- Pacientes tratados como cáncer de próstata por alta sospecha clínica pero sin confirmación histológica.

Aplicando los criterios de inclusión y exclusión señalados en total se valoraron 346 pacientes con cáncer de próstata (215 diagnosticados entre 2001-2006, y 131 con diagnóstico entre 1995-2000).

IV.1.3 Pacientes seleccionados para valorar los factores pronósticos

Para valorar el valor pronóstico del valor de la CgA se incluyeron pacientes con valores de CgA en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata y que además se tuviera seguimiento con marcadores prostáticos determinados en el Servicio de Medicina Nuclear hasta Diciembre-2011. En total fueron 125 pacientes diagnosticados en el período de 2001 a 2006. (capítulo V.3)

Para valorar el valor pronóstico en la supervivencia relacionada con el cáncer de los factores clásicos empleados habitualmente en el manejo del cáncer de próstata se incluyeron los 346 cánceres del grupo de seguimiento, incluyendo los 125 con CgA al diagnóstico. (capítulo V.4).

IV.2 METODO

IV.2.1 Historia Clínica

Se revisaron las Historias Clínicas de los pacientes recogiendo datos demográficos, antecedentes familiares, anamnesis, exploración física, pruebas complementarias analíticas y de imagen, resultado histopatológico, y tratamiento instaurado médico y/o quirúrgico tras el diagnóstico de la correspondiente patología prostática.

Se incluyeron datos de seguimiento hasta Diciembre de 2011 con registro de los distintos eventos acontecidos, así como los resultados de las analíticas incluyendo marcadores tumorales prostáticos y pruebas de imagen complementarias que dieran lugar a cambios en el manejo terapéutico de la patología prostática con especial interés en los varones con cáncer de próstata.

IV.2.2 Métodos diagnósticos

Tacto rectal: realizado en todos los pacientes por un urólogo, se examinó la próstata mediante palpación a través de la pared rectal en busca de nódulos o áreas anormales. En esta exploración se recogió la sensibilidad, tamaño, consistencia, simetría, límites, y la movilidad de la próstata. Se estimó el tamaño prostático en distintos grados. Grado I: volumen de 20-30gr; grado II: volumen de 30-50gr; grado III: volumen de 50-80gr; grado IV: volumen mayor de 80gr. El tacto rectal se considera como el primer método diagnóstico y en ocasiones es útil para detectar tumores malignos en pacientes con niveles normales de PSA.

Diagnóstico Histopatológico: el diagnóstico de cáncer de próstata o de hiperplasia benigna vino determinado en la mayoría de los pacientes por biopsia transrectal, si bien en un 14% se realizó por punción aspirativa con aguja fina (paaf) por vía transrectal. La biopsia se realizó siguiendo el esquema de biopsia tradicional de Hodge de 6 biopsias (sextantes). Los pacientes se clasificaron siguiendo la clasificación de Gleason, y en caso de diagnóstico por paaf se clasificaron en grado I (bien diferenciado), II (moderadamente diferenciado, y grado III (pobremente diferenciado).

Gammagrafía Ósea con ^{99m}Tc -difosfonatos: realizada para la detección de metástasis óseas. Practicada en todos los pacientes del estudio en el momento del

diagnóstico y en el seguimiento en función de la existencia de dolor óseo o elevación de los marcadores tumorales prostáticos. Consiste en una exploración de cuerpo completo tras la administración intravenosa de ^{99m}Tc -difosfonato. La adquisición de las imágenes se hace a las 2-3 horas de la administración del trazador. Las lesiones metastásicas, de predominio blástico en el cáncer de próstata, aparecerán como focos de hipercaptación del trazador. Las imágenes planares de cuerpo completo se complementaron con estudios de SPECT para una mejor caracterización y localización de las lesiones. En las exploraciones de seguimiento a partir del año 2010, se pudieron realizar estudios SPECT-TAC de las zonas con lesiones óseas metastásicas.

IV.2.3 Determinación de los marcadores tumorales prostáticos

IV.2.3.1 Recogida y almacenamiento de las muestras

Las extracciones son realizadas por personal adiestrado y experto de nuestro Servicio de Medicina Nuclear. Se extraen 10 cc de sangre en un tubo Vacutainer® sin heparina que se etiqueta de forma clara e inmediata mediante un código de identificación general exclusivo del Laboratorio de Medicina Nuclear. El tubo espécimen permanecerá en una gradilla en posición vertical por un tiempo aproximado de 30-45 minutos para que se produzca la retracción del coágulo, iniciándose así el proceso de separación del suero. Acto seguido se procede al centrifugado de la muestra (3000g) durante 15min. Mediante pipeteo se recoge únicamente el suero, evitando la contaminación por elementos formes o mallas de fibrina, que pudieran alterar los resultados de las determinaciones analíticas. Dicho suero se divide en alícuotas de 500uL adecuadamente identificadas. Por último, las alícuotas se almacenarán en un arcón frigorífico a -20°C en espera de la determinación radioanalítica de los marcadores tumorales.

IV.2.3.2 Control de calidad

El Laboratorio aplica protocolos de buena práctica clínica incluyendo el control de calidad de la recogida y almacenamiento de las muestras como ya se ha referido.

Como buena práctica de laboratorio se utilizan muestras de control en cada serie de ensayos para comprobar la calidad de los resultados obtenidos. De manera que todas

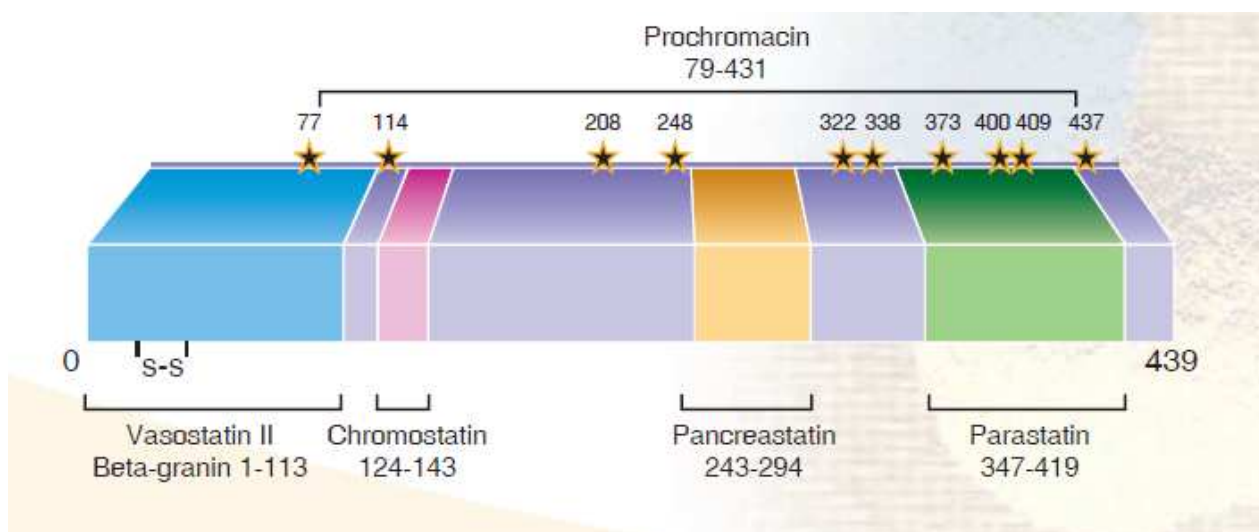
las determinaciones se realizan de forma idéntica y se analizan los resultados obtenidos mediante métodos estadísticos apropiados.

Así mismo se siguen normas básicas de protección radiológica que garantizan una seguridad adecuada para los trabajadores sanitarios y personal no sanitario en todos los procesos del Laboratorio. Estas normas se aplican desde la recepción del material, manipulación, y finalmente la gestión de los residuos radiactivos generados de acuerdo con la normativa del Hospital Universitario de Salamanca.

IV.2.3.3 Determinación de la Cromogranin A

La Cromogranin A (CgA) es una proteína hidrofílica de 439 aminoácidos (49kD) miembro de las proteínas de la familia de las graninas presente en los gránulos cromafines de las células neuroendocrinas. Actúa como una prohormona, la cual después de un proceso de proteólisis resulta en la generación de numerosos péptidos (vasostatinas, cromostatinas, pancreastatinas, parastatinas...) con actividad biológica y diferentes funciones paracrinas y autocrinas. La CgA es un marcador de diferenciación neuroendocrina.

Figura 1. Secuencia de la Cromogranin A humana y posición de los diferentes epítomos.



Metodo de Determinación: utilizamos el kit CGA-RIACT (CIS bio international) basado en la técnica de sándwich en fase sólida, que utiliza dos anticuerpos monoclonales directamente contra el dominio central de la molécula (145-245aa) que es la menos sensible a la proteólisis. El primer anticuerpo monoclonal es fijado en la fase sólida (tubo recubierto) y el segundo marcado con ^{125}I que se utiliza como trazador, de manera que el complejo formado es anticuerpo

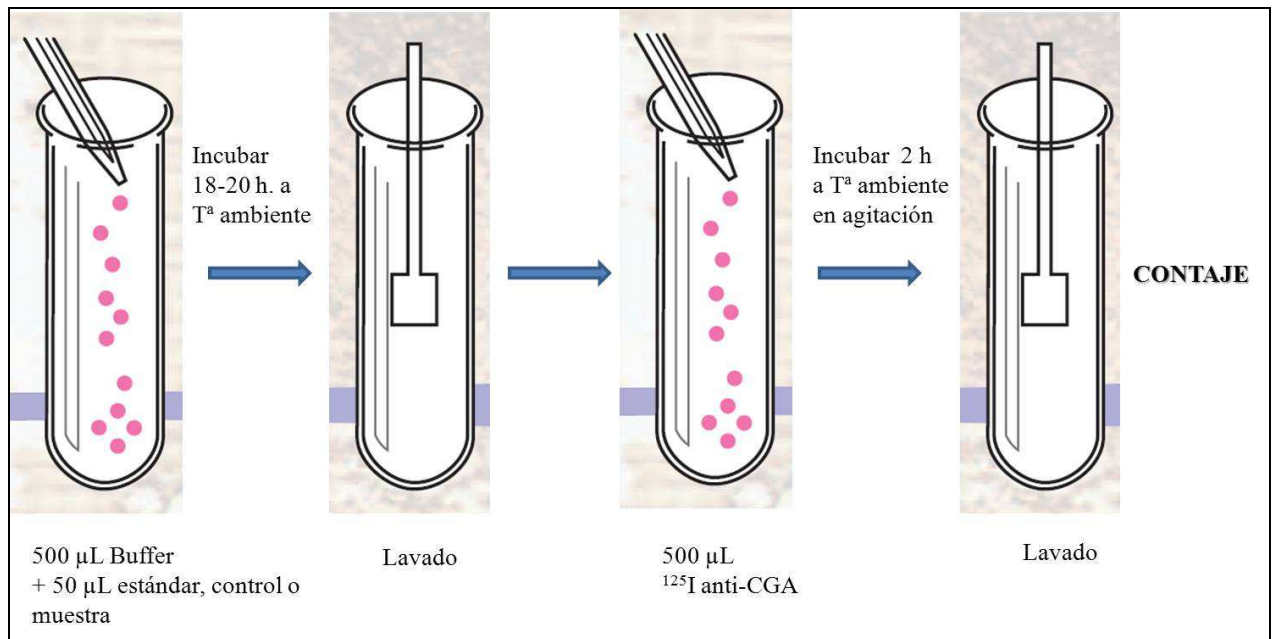
fijado/antígeno/anticuerpo marcado. La radiactividad unida al tubo es proporcional a la concentración de CgA presente en la muestra.

Contenido del kit CGA-RIACT ®:

- 100 tubos recubiertos con el anticuerpo monoclonal anti-CgA recubriendo el fondo del tubo.
- Vial de 55ml de solución del reactivo anti-CgA marcado con ^{125}I , usado como trazador. La actividad será $\leq 407\text{kBq}$ ($\leq 11\mu\text{Ci}$).
- Estándares de calibración con CgA recombinante humana liofilizada en viales de 0,5ml y cantidades conocidas de 50, 125, 180, 300, 600, 1200 ng/ml.
- Estándar de control con CgA recombinante humana liofilizada en vial de 0,5ml y cantidad conocida de CgA de 180ng/ml.
- Vial de 60ml con el buffer utilizado como diluyente y estándar 0.
- Tabletas de lavado a diluir en 100ml de agua destilada.

Protocolo: todos los reactivos deben estar a temperatura ambiente (18-25°C) al menos 30 minutos antes de su uso. Se realiza por triplicado para los estándares de calibración, y por duplicado para las muestras de los pacientes. Se pipetea 500 μL del buffer en cada tubo recubierto y 50 μL de los estándares de calibración, control, o muestra sérica. Se mezcla el contenido de los tubos en un agitador tipo Vortex incubando los tubos durante 18-20 horas a temperatura ambiente (18-25°C). Posteriormente aspirado del contenido de los tubos, y lavado tras añadir 1 ml de solución de lavado de forma enérgica aspirando el contenido y repitiendo el lavado y aspirado. No debe quedar ningún volumen residual en los tubos tras el lavado. Añadir 500 μL de anticuerpo monoclonal ^{125}I anti-CgA en cada tubo e incubar durante 2 horas a temperatura ambiente en agitación a 400rpm. Repetir el proceso de lavado de los tubos y medir la radiactividad unida a los tubos con el contador gamma Packard. Modelo Kristal II-RIA.

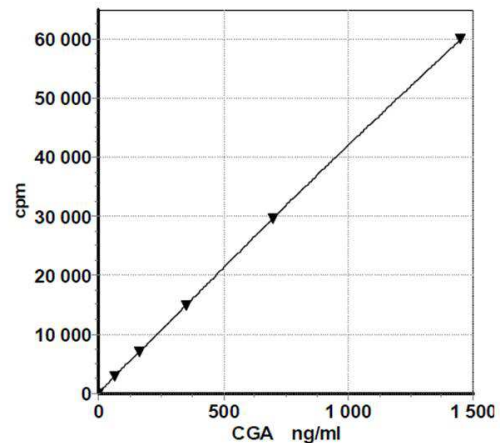
Figura 2. Protocolo de preparación de las muestras para la determinación de la CgA.



Resultados: en función de la radiactividad en cuentas por minuto de cada uno de los tubos, por duplicado en las muestras de los pacientes, por triplicado en los estándares de calibración, se determina el valor de concentración sérica de CgA en base a la curva patrón obtenida en el ensayo.

Figura 3. Ejemplo de curva patrón obtenida sobre la que se extrapolan los contajes de las muestras de los pacientes para determinar la concentración de la CgA.

Tubo	Cuentas por minuto (media)	Concentración ng/ml
Estándar 0	55	0
Calibrador 1	2954	55
Calibrador 2	7110	145
Calibrador 3	14878	350
Calibrador 4	29522	700
Calibrador 5	60248	1370
Control	7288	165



Niveles de Normalidad: de acuerdo con lo establecido en nuestro laboratorio se considera como límite de normalidad para pacientes con patología prostática un valor de $CgA < 100 \text{ ng/ml}$.

IV.2.3.4 Determinación del Antígeno Prostático Específico

El antígeno prostático específico (PSA) es una proteasa de serina del grupo de las calicreínas que se encuentra casi de forma específica en la próstata. Se trata de una glucoproteína de 34000D de peso molecular que presenta una función determinante en la licuación del líquido seminal.

El PSA circula en el suero tanto en su forma libre (PSA libre) como en forma de complejos con antiproteasas: con el alfa-1-antiquimiotripsina (PSA-ACT) y el alfa-2-macroglobulina. En esta determinación se mide indistintamente ambas formas, libre y en complejos, por eso se conoce también como PSA total.

Método de Determinación: utilizamos el kit PSA-RIACT (CIS bio international) que se basa en el principio de la técnica de sándwich en fase sólida, que utiliza dos anticuerpos monoclonales contra dos puntos antigénicos del PSA, el primero es fijado en la fase sólida (tubo recubierto) y el segundo marcado con ^{125}I que se utiliza como trazador, de manera que el complejo formado es anticuerpo fijado/antígeno/anticuerpo

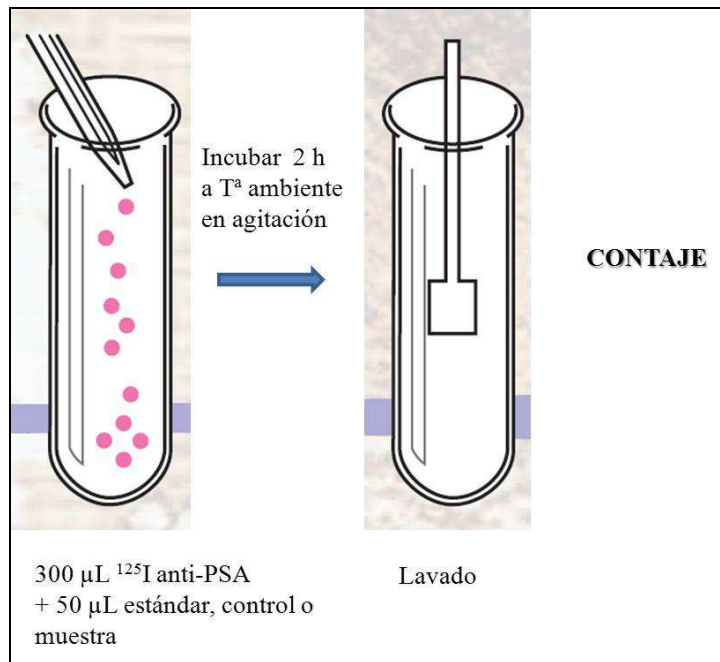
marcado. La radiactividad unida al tubo es proporcional a la concentración de PSA total presente en la muestra.

Contenido del kit PSA-RIACT ®:

- 100 tubos recubiertos con el anticuerpo monoclonal anti-PSA fijado en el fondo del tubo.
- 1 Vial de 31ml de solución del reactivo anti-PSA marcado con ^{125}I , usado como trazador. La actividad será $\leq 370\text{kBq}$ ($\leq 10\mu\text{Ci}$).
- Estándar 0, vial de 5 ml con suero humano y azida sódica.
- Estándares de PSA humano listo para su uso en viales de 0,5ml y cantidades conocidas de 1, 5, 20, 50, 100 ng/ml.
- Estándar de control con PSA humano listo para su uso en vial de 0,5ml y cantidad conocida de 3ng/ml.
- Solución concentrada Tween 20 (9ml) a diluir en 3 litros de agua destilada.

Protocolo: todos los reactivos deben estar a temperatura ambiente (18-25°C) al menos 30 minutos antes de su uso. Se realiza por triplicado para los estándares de calibración, y por duplicado para las muestras de los pacientes. Se pipetea 300 μL de anticuerpo monoclonal anti-PSA ^{125}I en los tubos recubiertos y 50 μL de los estándares de calibración, control, o muestra sérica. Se mezcla el contenido de los tubos en un agitador tipo Vortex incubando los tubos durante 2 horas a temperatura ambiente (18-25°C). Posteriormente eliminar el medio de incubación por aspiración, añadir 2 ml de solución de lavado aspirando el contenido y repitiendo el lavado y aspirado. No debe quedar ningún volumen residual en los tubos tras el segundo lavado. Medir la radiactividad unida a los tubos con el contador gamma Packard. Modelo Kristal II-RIA.

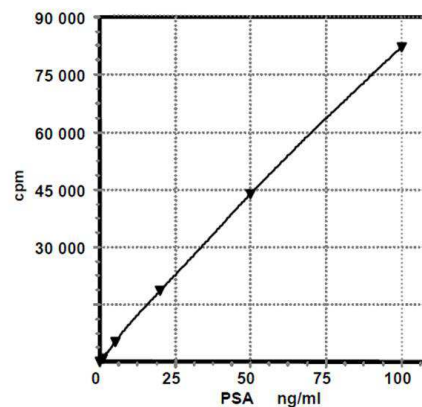
Figura 4. Protocolo de preparación de las muestras para determinación del PSA total.



Resultados: en función de la radiactividad en cuentas por minuto de cada uno de los tubos, sustraído el contejo de fondo, por duplicado en las muestras de los pacientes, por triplicado en los estándares de calibración, se determina el valor de concentración sérica de PSA total en base a la curva patrón obtenida en el ensayo.

Figura 3. Ejemplo de curva patrón obtenida sobre la que se extrapolan los contajes de las muestras de los pacientes para determinar la concentración del PSA total.

Tubo	Cuentas por minuto (media)	Concentración ng/ml
Estándar 0	139	0
Estándar 1	1029	1
Estándar 2	5202	5
Estándar 3	18589	20
Estándar 4	43885	50
Estándar 5	82184	100
Control	3060	3
Muestra 1	9654	9,5



Niveles de Normalidad: de acuerdo con lo establecido en nuestro laboratorio se considera como límite de normalidad en función del grupo de edad: 40-49= 2,5ng/ml, 50-59= 3,5 ng/ml, 60-69= 4,5ng/ml, 70-79= 6,5 ng/ml.

IV.2.3.5 Determinación del PSA libre

La utilidad de la determinación del PSA libre y sobre todo el porcentaje de PSA libre frente al PSA total se basa en la mayor producción de PSA en complejos con antiproteasas en varones con cáncer de próstata. De manera que en éstos el porcentaje de PSA libre será inferior que en los pacientes con hiperplasia benigna de próstata.

Metodo de Determinación: utilizamos el kit FPSA-RIACT (CIS bio international) basado en la técnica de sándwich en fase sólida, que utiliza dos anticuerpos monoclonales contra dos puntos antigénicos separados entre sí del PSA, el primero es fijado en la fase sólida (tubo recubierto) y el segundo específico del PSA libre y marcado con ^{125}I que se utiliza como trazador, de manera que el complejo formado es anticuerpo fijado/antígeno/anticuerpo marcado. La radiactividad unida al tubo es proporcional a la concentración de PSA libre presente en la muestra.

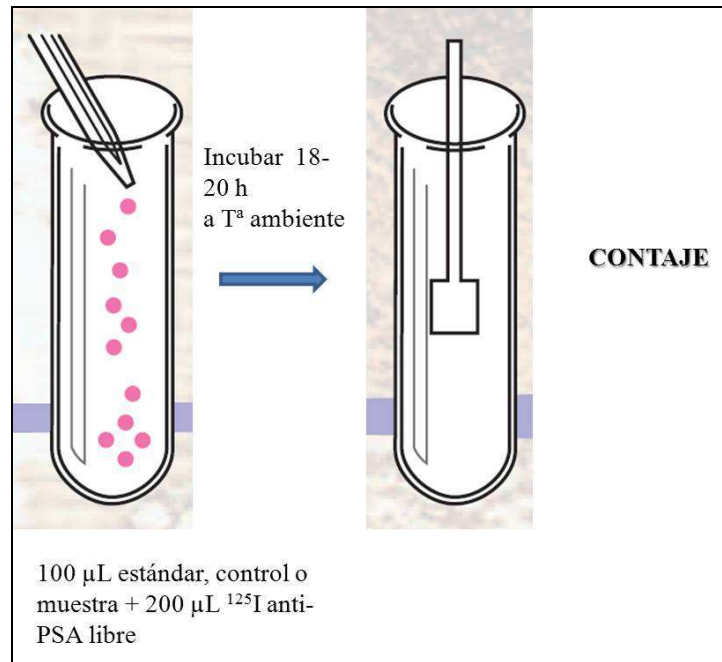
Contenido del kit FPSA-RIACT ®:

- 50 tubos recubiertos con el anticuerpo monoclonal anti-PSA fijado en el fondo del tubo.
- 1 Vial de 11ml de solución del reactivo anti-PSA libre marcado con ^{125}I , usado como trazador. La actividad será $\leq 185\text{kBq}$ ($\leq 5\mu\text{Ci}$).
- Estándar 0, vial de 1 ml con suero humano y azida sódica.
- Estándares de PSA libre humano listo para su uso en viales de 0,5ml y cantidades conocidas de 0,5-1-2,5-5-20ng/ml.
- Estándar de control con PSA libre humano listo para su uso en vial de 0,5ml y cantidad conocida de 0,8ng/ml.
- Solución concentrada Tween 20 (9ml) a diluir en 3 litros de agua destilada.

Protocolo: todos los reactivos deben estar a temperatura ambiente (18-25°C) al menos 30 minutos antes de su uso. Se realiza por triplicado para los estándares de calibración, y por duplicado para las muestras de los pacientes. Se pipetea en este orden, 100 μL de los estándares de calibración, control, o muestra sérica y 200 μL de anticuerpo monoclonal anti-PSA libre ^{125}I en los tubos recubiertos. Se mezcla el contenido de los tubos en un agitador tipo Vortex incubando los tubos durante 18-20

horas a temperatura ambiente (18-25°C). Posteriormente eliminar el medio de incubación por aspiración, añadir 2 ml de solución de lavado aspirando el contenido y repitiendo el lavado y aspirado. No debe quedar ningún volumen residual en los tubos tras el último lavado. Medir la radiactividad unida a los tubos con el contador gamma Packard. Modelo Kristal II-RIA.

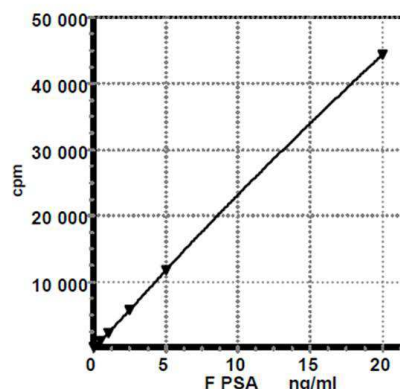
Figura 5. Protocolo de preparación de las muestras para determinación del PSA libre.



Resultados: en función de la radiactividad en cuentas por minuto de cada uno de los tubos, sustraído el contaje de fondo, por duplicado en las muestras de los pacientes, por triplicado en los estándares de calibración, se determina el valor de concentración sérica de PSA libre en base a la curva patrón obtenida en el ensayo.

Figura 6. Ejemplo de curva patrón obtenida sobre la que se extrapolan los contajes de las muestras de los pacientes para determinar la concentración del PSA libre.

Tubo	Cuentas por minuto (media)	Concentración ng/ml
Estándar 0	78	0
Estándar 1	1085	0,5
Estándar 2	2209	1
Estándar 3	5730	2,5
Estándar 4	11373	5
Estándar 5	44455	20
Control	1735	0,8
Muestra 1	6211	1,3



Niveles de Normalidad: este ensayo debe interpretarse teniendo en cuenta la determinación de PSA total. De acuerdo con lo establecido en nuestro laboratorio se considera como límite de normalidad un porcentaje PSAlibre/PSA total >15%.

IV.2.3.6 Determinación de la Fosfatasa Ácida Prostática

La fosfatasa ácida prostática (PAP) es una glucoproteína de peso molecular cercano a 100.000 Dalton que se sintetiza en el epitelio de la próstata. Su relevancia se encuentra en si bien es poco sensible en estadios precoces si es muy específica, relacionándose su elevación en más del 90% con una invasión ganglionar, de ahí su utilidad para combinarla con la determinación del PSA.

Metodo de Determinación: utilizamos el kit ELSA-PAP (CIS bio international) basado en el principio de la técnica de sándwich en fase sólida. Utiliza dos anticuerpos monoclonales contra dos puntos antigénicos separados entre sí y dispuestos sobre la molécula de PAP. El primero es fijado en la fase sólida (tubo recubierto ELSA) y el segundo marcado con ^{125}I que se utiliza como trazador, de manera que el complejo formado es anticuerpo fijado/antígeno/anticuerpo marcado. Así pues, la radioactividad

unida al tubo recubierto ELSA es proporcional a la cantidad de PAP inicialmente presente en el ensayo.

Contenido del kit ELSA-PAP ®:

- 50 tubos ELSA donde el anticuerpo monoclonal anti-PAP está fijado en el ELSA e inmovilizado en el fondo del tubo.
- 1 Vial de 30ml de solución del reactivo anti-PAP marcado con ^{125}I , usado como trazador. La actividad será $\leq 370\text{kBq}$ ($\leq 10\mu\text{Ci}$).
- Estándar 0, liofilizado, vial de 4 ml con suero de oveja a reconstituir con 4 ml de agua destilada.
- Estándares liofilizados de PAP humana en viales de 1ml y cantidades conocidas de 1-5-15-30-50ng/ml de PAP.
- Estándar de control liofilizado con PAP humano en vial de 1ml y cantidad conocida de 3ng/ml.
- Solución concentrada Tween 20 (9ml) a diluir en 3 litros de agua destilada.

Protocolo: todos los reactivos deben estar a temperatura ambiente (18-25°C) al menos 30 minutos antes de su uso. Se realiza por triplicado para los estándares de calibración, y por duplicado para las muestras de los pacientes. Se pipetea en este orden, 300 μL de anticuerpo monoclonal anti-PAP ^{125}I en los tubos ELSA, y 100 μL de los estándares de calibración, control, o muestra sérica. Se mezcla el contenido de los tubos en un agitador tipo Vortex incubando los tubos durante 2 horas a temperatura ambiente (18-25°C) con agitación (400rpm). Posteriormente aspirar el contenido y proceder al lavado añadiendo 3 ml de solución de lavado aspirando el contenido y repitiendo el lavado y aspirado. No debe quedar ningún volumen residual en los tubos tras el último lavado. Medir la radiactividad unida a los tubos con el contador gamma Packard. Modelo Kristal II-RIA.

Figura 5. Protocolo de preparación de las muestras para determinación del PSA libre.

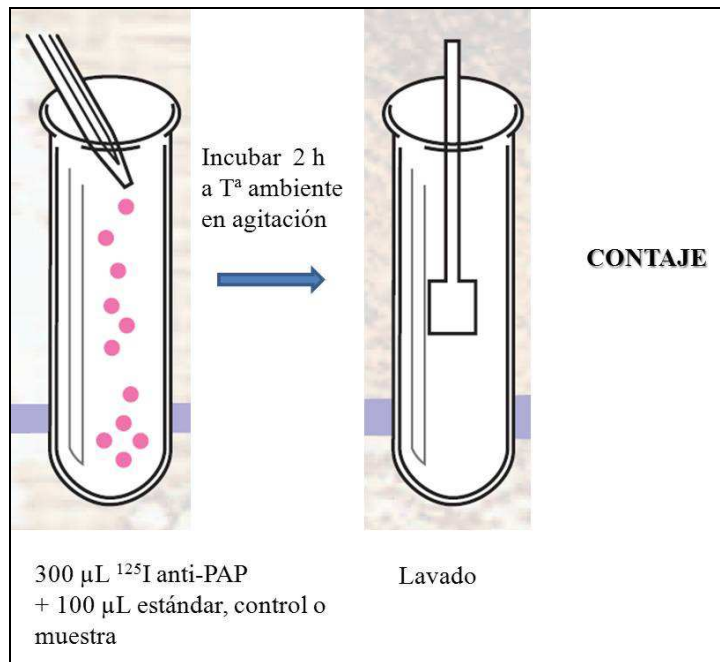
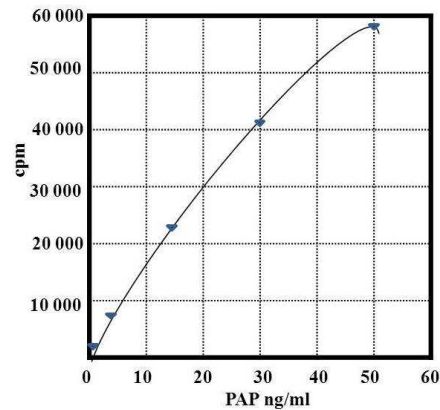


Figura 6. Ejemplo de curva patrón obtenida sobre la que se extrapolan los contajes de las muestras de los pacientes para determinar la concentración del PSA libre.

Tubo	Cuentas por minuto (media)	Concentración ng/ml
Estándar 0	84	0
Estándar 1	1540	0,9
Estándar 2	6340	4
Estándar 3	22020	15
Estándar 4	38994	30
Estándar 5	57115	50
Control	4520	2,8
Muestra 1	8290	5,3



Niveles de Normalidad: de acuerdo con lo establecido en nuestro laboratorio se considera como límite de normalidad un valor de PAP < 3 ng/ml.

IV.2.4 Tratamiento del cáncer de próstata en el Hospital Universitario de Salamanca

IV.2.4.1 Tratamiento Quirúrgico: Prostatectomía Radical

Los pacientes de nuestra muestra fueron tratados en todos los casos por prostatectomía radical retropúbica. Se indica la técnica quirúrgica:

- **Posición del paciente**

En decúbito dorsal, con la camilla quebrada a nivel del sacro, con las piernas bajadas unos 15 grados respecto de la horizontal del suelo y el tronco en posición de *Trendelenburg*. Es conveniente vendar las piernas previamente, sobre todo si el paciente tiene patología venosa. Se pinta el área quirúrgica; un ayudante lava la uretra anterior, se cambia de guantes, se colocan los campos y se introduce una sonda *Foley* balón de 5 cc. Se evacúa la vejiga, se lava y se llena con una solución antiséptica.

- **Técnica quirúrgica**

La vía retropúbica es una vía amplia y completa donde se practica una incisión media abdominal inferior desde el ombligo hasta el pubis. Implica menos complicaciones tales como las heridas del recto y la incontinencia urinaria y da un gran campo operatorio, que permite el control de la hemostasia e investigar y extirpar cadenas ganglionares durante la operación.

Con la vejiga vacía se coloca una valva en la línea media, comprimiendo el balón de la *Foley* y la vejiga hacia abajo y otra valva en el espacio lateroprostático, llevando el fondo de saco peritoneal hacia arriba. Con un hisopo húmedo se saca todo el tejido adiposo que cubre la fascia endopélvica y se abre la fascia a no menos de 2cm de la cara lateral de la próstata. Posteriormente con el dedo se separa la aponeurosis del músculo tratando de no herir los plexos venosos, y se continúa con la sección de la aponeurosis hasta el borde externo de los ligamentos puboprostáticos y hasta el cuello vesical. Se explora con el dedo el pico prostático y su cara lateral para determinar cualquier extensión extracapsular del tumor y se procede de la misma manera en el otro lado. Se saca la sonda *Foley* y se introduce por la uretra un benique número 42-44, que servirá para que el segundo ayudante empuje hacia abajo la próstata. El primer ayudante hace lo mismo al empujarla con una valva hacia abajo y con esta maniobra se ponen tensos los ligamentos puboprostáticos. Estos ligamentos nacen en el pubis y se insertan en la aponeurosis preprostática o de *Zuckerkanndl*. La sección debe efectuarse en el tercio

superior de los ligamentos, con la punta del bisturí desde el borde externo hacia el interno; no es necesario ligarlos pues carecen de vasos.

Posteriormente se liga el complejo venoso dorsal y se liberan las bandeletas neurovasculares de la cara lateral de la próstata para proceder a la sección de la uretra que debe hacerse preservando el esfínter y los nervios que influyen en el mecanismo de continencia. En el siguiente paso se aborda la cirugía de la cara posterior de la próstata liberando la glándula mediante la sección de las láminas sacrorrectogenitopubianas comenzando del pico prostático hacia la base de la próstata, en forma progresiva y preservando las bandeletas neurovasculares. Posteriormente se realiza una incisión vesical para separar la vejiga de la próstata y la disección de los deferentes y liberación de las vesículas seminales. Ya sólo queda liberar la próstata del recto a la que está unida por la fascia retroseminal y la aponeurosis de Denonvilliers, de manera que así se obtiene toda la pieza quirúrgica. El último paso consiste en la reconstrucción del cuello vesical y su unión a la uretra de manera que la vejiga es obligada a bajar a las profundidades de la pelvis, perdiendo su sitio anatómico habitual y la longitud de la uretra se acorta, lo cual puede ocasionar incontinencia.

IV.2.4.2 Tratamiento Radioterápico

La indicación de tratamiento radioterápico sobre linfáticos pélvicos o la próstata con o sin las vesículas seminales (VVSS) se estableció en base al protocolo de tratamiento de Cáncer de Próstata (CaP) del Servicio de Oncología Radioterápica del HUS, y a las fórmulas de Roach para el cálculo de la probabilidad de afectación ganglionar y de las VVSS.

- **Simulación y Planificación del Tratamiento:**

1. La TC-Simulación para cada paciente incluido en el estudio se llevó a cabo en el TC Somaton Plus 4-Exp de Siemens® (TC Simulador del Servicio de Oncología Radioterápica del HUS) con cortes cada 5 mm.

Se siguió el protocolo existente en esa fecha en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUS. Por ello, no se realizó control previo del llenado rectal ni vesical (ingesta de un volumen determinado de agua antes del procedimiento o vaciado del recto mediante enema previo), no se utilizaron dispositivos de fijación o inmovilización externa del paciente, ni tampoco se utilizó contraste intravenoso ni vesical. Una vez realizada la adquisición de imágenes de TC se

procedió al tatuado con tinta china de las 3 marcas externas elegidas como referencia del punto de origen (2 laterales y 1 ventral).

2. Contorneo y diseño de volúmenes de interés: Para la delimitación de las diferentes estructuras se utilizó una estación de trabajo dotada con el software de contorneo Focal[®] de CMS[®]. La nomenclatura de los volúmenes de interés utilizada fue la recomendada en los informe ICRU-50 e ICRU-62. El contorneo de todas las estructuras de cada uno de los pacientes, tanto volúmenes de tratamiento como OARs, fue realizado por un único miembro del Servicio.

Todos los contornos fueron revisados por un segundo oncólogo radioterápico y resueltas las posibles discrepancias. Se consideró GTV (siglas en inglés de *Gross Tumor Volume*) a la próstata completa visible en los cortes de la TC-Simulación con o sin VVSS. En el caso del CaP localizado, el GTV coincide con el CTV (siglas en inglés de *Clinical Tumor Volume*). La expansión del CTV para generar el PTV (siglas en inglés de *Planning Tumor Volume*) se realizó de forma automática en el software Focal[®] (mediante la herramienta Auto-Margin) añadiendo al CTV un margen tridimensional de 1 cm en todas las direcciones, excepto en la dirección posterior que fue de 0,5 cm. Las VVSS fueron incluidas dentro del CTV si la probabilidad de afectación de las mismas según la fórmula de Roach era 15%. La Fórmula de Roach para predecir la probabilidad de afectación de las VVSS es la siguiente:

$$\text{Probabilidad de afectación de las VVSS (\%)} = \text{PSA} + [(\text{Gleason} - 6) \times 10].$$

3. Dosis de prescripción: 70 Gy en el 100% del GTV-CTV, tanto si el CTV incluía las VVSS como si no. Se utilizó el fraccionamiento estándar de 2 Gy por fracción y día de tratamiento.
4. Planificación 3D del Tratamiento: La planificación tridimensional se llevó a cabo en una estación de trabajo dotada con el software de planificación XiO[®] de CMS[®], diferente a la utilizada para el contorneo. Para ello se exportaron todas las imágenes de TC y el conjunto de todos los volúmenes contorneados al servidor informático de dicho planificador.
5. OARs: Los órganos de riesgo considerados fueron Recto, Vejiga y ambas Cabezas Femorales. Aunque inicialmente se planteó también como OAR las asas de intestino delgado incluidas en la pelvis, el hecho de que la irradiación pélvica fuera un criterio de exclusión para el estudio hizo que finalmente no se

tuviera en consideración. El contorneo de cada OAR se llevó a cabo según la siguiente metodología:

- Recto: Desde la flexura del sigma como límite más craneal hasta el esfínter interno caudalmente, contorneando toda la circunferencia por el borde exterior.
- Vejiga: Contorno externo de la vejiga desde su cúpula hasta el cuello vesical.
- Cabezas femorales: Contorno de las cabezas femorales únicamente (sin cuello).

6. Dosis limitantes: Se siguieron las dosis limitantes del protocolo asistencial de tratamiento radioterápico para CaP localizado en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUS vigente hasta 2004:

- Recto: $V70 \leq 50\%$, no más del 50% del volumen debe recibir el 100% de la dosis de prescripción.
- Vejiga: $V60 \leq 30\%$, no más del 30% del volumen debe recibir 60 Gy.
- Cabezas femorales: dosis media ≤ 35 Gy.

Se hizo constar en la hoja de recogida los siguientes datos: volumen en cc, dosis máxima, mínima y media, y en el caso de recto y vejiga los valores de V70 (volumen relativo en porcentaje que recibió 70 Gy). Se consideró dosis mínima que recibe un determinado volumen a la dosis que recibe el 99% de dicho volumen, tanto en el caso del PTV como en el de los OARs. Esto es debido a que la dosis mínima que declara el planificador en el HDV en ocasiones corresponde a un punto aislado del volumen, que puede no ser representativo de la distribución de la dosis en el volumen total.

7. Los tratamientos con 7 campos se llevaron a cabo con 1 campo anterior, 2 campos laterales, 2 campos oblicuos anteriores (derecho e izquierdo) y 2 campos oblicuos posteriores (derecho e izquierdo), con las siguientes ángulos de *gantry*: 0°, 52°, 95°, 155°, 205°, 265° y 308°. Se puede observar que existe una diferencia constante de aproximadamente 52° entre campos, excepto en los campos a 95° y 205°, que tienen un ángulo diferente para reducir la irradiación del recto.

- **Tratamiento Radioterápico:**

Todos los tratamientos se llevaron a cabo en un acelerador lineal modelo Primus[®] de Siemens[®], con Colimador Multiláminas de 64 láminas de 1 cm de grosor cada una de ellas, alcanzándose la dosis de 70 Gy (como se ha especificado anteriormente), en 35 fracciones de 2 Gy/día y 5 fracciones por semana.

Los pacientes fueron posicionados el día de la puesta mediante el centrado de los tatuajes con los láseres del sistema de referencia del búnker, para a continuación realizar los movimientos necesarios para colocar a cada paciente en el isocentro de tratamiento. Una vez en esta posición, se procedió a marcar dicho isocentro con fuschina utilizando las guías de láser. Como se ha dicho, no se utilizaron dispositivos de inmovilización.

Los controles de posicionamiento se llevaron a cabo utilizando imágenes portal y comparándolas con las correspondientes radiografías reconstruidas digitalmente (DRRs), el día del inicio del tratamiento y posteriormente con una periodicidad semanal. En el caso de la conformación de 4 campos se utilizaron los campos anterior y lateral (derecho o izquierdo, indistintamente), y en el caso de la conformación de 7 campos se utilizaron los campos con los ángulos de *gantry* 0 y 95°.

IV.2.5 Variables analizadas. Informatización de los datos recogidos

Todas las variables recogidas se centralizaron en una base de datos donde se especificaron para cada paciente los siguientes tipos de datos:

- Datos de Filiación: Nombre y apellidos, número de historia clínica, fecha de nacimiento.
- Antecedentes personales: antecedentes urológicos, enfermedades metabólicas, cardiovasculares, hematológicas, y antecedentes quirúrgicos.
- Antecedentes familiares de cáncer de próstata.
- Motivo de consulta: se establecieron dos grupos, pacientes remitidos por síndrome prostático caracterizado principalmente por incremento de la frecuencia miccional diurna y/o nocturna; y pacientes remitidos por elevación del marcador prostático PSA en análisis rutinario realizado en su centro de Atención Primaria.
- Signos, síntomas y exploración física: existencia de síntomas obstructivos (dificultad inicio de la micción, flujo urinario débil, esfuerzo en el paso de orina, micción intermitente, sensación de vaciado incompleto, retención urinaria) y/o síntomas irritativos (urgencia miccional, polaquiuria, nicturia, incontinencia). En la exploración

física se recogieron los datos del tacto rectal, clasificado en tacto rectal sospechoso (palpación sugerente de malignidad, en algunos casos próstata pétrea) y no sospechoso (palpación sugerente de próstata adenomatosa).

- Pruebas analíticas: hemograma, bioquímica con pruebas de función renal, análisis de orina, y determinación de marcadores tumorales prostáticos en el Laboratorio de Medicina Nuclear (PSA, PSA libre, PAP, Cromogranin A).

- Pruebas de imagen: hallazgos de la ecografía abdominal o transrectal al diagnóstico con estimación del volumen prostático. Resultados de los estudios de extensión en caso de confirmación histopatológica de malignidad que incluye TAC y gammagrafía ósea, así como resultados en el seguimiento de los pacientes.

- Estadificación del cáncer de próstata de acuerdo con la clasificación TNM y el grado histológico de malignidad Gleason.

- Tratamiento instaurado: En caso de cáncer clasificación en grupos según se realizara tratamiento quirúrgico (prostatectomía radical), radioterápico, hormonal (bloqueo androgénico completo) o combinación de varios de ellos.

- Eventos ocurridos en el seguimiento hasta Diciembre-2011:

- 1- Elevación de marcadores tumorales: PSA, CgA.
- 2- Hormonorresistencia en pacientes en tratamiento con BAC.
- 3- Metástasis a distancia.
- 4- Fallecimiento del paciente en relación con su enfermedad.
- 5- Fallecimiento del paciente por cualquier causa.

- Seguimiento: se registran en años las siguientes situaciones.

- 1- Años desde el diagnóstico del cáncer hasta la fecha de progresión bioquímica por elevación de marcador PSA, pudiendo existir o no elevación de la CgA.
- 2- Años desde el diagnóstico del cáncer hasta la fecha de hormonorresistencia.
- 3- Años desde el diagnóstico del cáncer hasta la aparición de metástasis.
- 4- Años desde la aparición de metástasis hasta el fallecimiento.
- 5- Años desde la progresión u hormonorresistencia al fallecimiento.

IV.2.6 Análisis Estadístico de los Datos

Se realizó un análisis descriptivo de los pacientes, en donde las variables continuas se expresaron como la media con su rango. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes.

En el capítulo de utilización de la Cromogranin A para el diagnóstico del cáncer de próstata se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud para cada uno de los marcadores séricos incluidos en el estudio.

Se realizaron las curvas ROC asociada a cada variable considerando el área bajo la curva (siglas en inglés AUC: Area Under Curve) de cada una de ellas aplicando el siguiente criterio: AUC [0.5-0.6]= test malo, [0.6-0.75]= test regular, [0.75-0.9]= test bueno, [0.9-0.97]= test muy bueno, [0.97-1.0]= test excelente.

Se utilizaron los árboles de regresión (CART) para establecer el nivel de corte de la Cromogranin A, que se estableció en 100ng/ml, y que sirvió para el cálculo de los valores señalados. Para el marcador sérico PSA se establecieron niveles entre 4 y 20 ng/ml, y para el marcador sérico PAP niveles superiores a 4 ng/ml conforme a lo publicado en las guías clínicas del cáncer de próstata.

La normalidad de la distribución de las variables continuas se comprobó con el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Para las comparaciones entre 2 grupos se empleó el test de la "t" de Student (si seguía una distribución normal), y el test U-Mann-Whitney (distribución no normal). Para las comparaciones con múltiples grupos se utilizó la ANOVA de un factor (si distribución normal y homogeneidad de varianzas) con pruebas post hoc (test de Bonferroni) para evaluar las diferencias entre los grupos. Para comparaciones con múltiples grupos y distribución no normal se empleó un test no paramétrico (Kruskal-Wallis) para muestras independientes. El valor de significación estadístico fijado fue de $p < 0,05$.

Las diferencias entre porcentajes de las variables categóricas se comprobaron con el test chi-cuadrado mediante tablas de contingencia. En caso de existir asociación estadística se utilizaron los residuos estandarizados del test chi-cuadrado para analizar qué combinación de categorías son las responsables de la asociación. El valor de significación estadístico fijado fue de $p < 0,05$.

En el capítulo de utilización de la Cromogranin A en el seguimiento del cáncer de próstata, además de la metodología señalada se incluyó un análisis de supervivencia. Para el análisis de las variables predictoras de los eventos (progresión bioquímica,

hormonorresistencia, metástasis óseas y mortalidad relacionada con el cáncer) se utilizó el test de regresión múltiple de Cox. Se valoraron los hazard ratio (HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC). Se comprobaron los supuestos de proporcionalidad de riesgos mediante el logaritmo del tiempo y el logaritmo de los riesgos acumulados considerándose el Log-Rank en el caso de proporcionalidad o Tarone-Ware en caso de no proporcionalidad. Para una mejor representación de la supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier.

El nivel de significación utilizado para los contrastes de hipótesis fue de 0,05.

Para el análisis estadístico: se empleó el programa SPSS 21.0 para Windows y el programa JMP versión 7.0 para la obtención de los árboles de regresión.

V. RESULTADOS

V.1 UTILIZACION DE LA CROMOGRANIN A (CgA) SERICA EN EL DIAGNOSTICO DE CANCER DE PROSTATA

En este capítulo nos planteamos analizar la utilidad de la CgA sérica en pacientes con cáncer de próstata y en pacientes con hiperplasia benigna de próstata en el momento del diagnóstico y su correlación con otros marcadores séricos como el PSA, %PSALibre/PSAtotal y PAP. El PSA libre se determinó en aquellos pacientes con PSA comprendido entre 4 y 20 ng/ml.

Se obtuvieron las curvas de análisis ROC así como los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo, y exactitud de cada uno de estos marcadores séricos.

Se incluyeron 286 pacientes vistos en consulta de urología, que no tenían tratamiento prostático previo, reclutados en el período 2001-2004. 107 varones fueron diagnosticados de cáncer de próstata (CP) y 179 varones diagnosticados de hiperplasia benigna de próstata (HBP). El diagnóstico de CP fue por biopsia transrectal ecodirigida en 93 (86,9%) y por punción aspirativa con aguja fina en 14 (13,1%). El diagnóstico de HBP fue por biopsia en 70 (39,1%), por punción aspirativa en 33 (18,4%), y por seguimiento clínico en 76 (42,5%) hasta diciembre de 2011.

Tabla 1.1 Pacientes sin tratamiento prostático previo incluidos para valorar la utilidad de la CgA en el diagnóstico de cáncer de próstata.

	nº pacientes	diagnóstico por biopsia	diagnóstico por paaf	seguimiento clínico hasta Dic-2011
Cáncer Próstata	107	93 (86,9%)	14 (13,1%)	---
Hiperplasia Benigna Próstata	179	70 (39,1%)	33 (18,4%)	76 (42,5%)

V.1.1 Motivo de consulta y edad de los pacientes

Al registrar el motivo por el que los pacientes acudieron a la consulta de urología encontramos dos grupos diferenciados: varones que consultaron por clínica urológica miccional tipo prostatismo evolutivo y varones remitidos por presentar elevación del valor sérico de PSA en una analítica rutinaria.

Los pacientes con clínica urológica (Grupo CU) suponían el 63,3% de la muestra frente al 36,7% de pacientes con elevación de PSA en analítica rutinaria (Grupo AR).

En el grupo CU el 31,5% presentaron cáncer de próstata frente al 47,6% de los del grupo AR. Encontramos que el motivo de consulta se relacionó de forma significativa con la existencia de cáncer de próstata (Chi-cuadrado Pearson = 7,381; gl=1; p=0.007). Por ello, el motivo de consulta se tuvo en consideración a la hora de valorar el papel de la CgA en el diagnóstico del cáncer de próstata. Además, es importante señalar que dado que precisamente el nivel de PSA es la principal variable con que vamos a comparar la CgA, sin hacer esta separación se produciría un sesgo que cuestionaría los resultados que se pudieran obtener.

En cuanto a la edad de los pacientes, se valoró si guardaba relación con el motivo de consulta. La distribución de la edad se muestra en la Tabla 1.1. En el análisis estadístico la edad no fue un factor que se relacionara con el motivo de consulta (p=0,377). Al clasificar a los pacientes en menores de 65 años (esperanza de vida mayor de 10 años), y mayores de 65 años (esperanza de vida menor de 10 años) tampoco encontramos que se relacionara con el motivo de consulta (Chi-cuadrado Pearson, 2,124; gl=1, p=0,167). Tabla 1.2.

Tabla 1.2 Motivo de consulta y edad de los pacientes

	n	Edad (años) Grupos de Edad (años) nº casos					
		media	40 a 49	50 a 59	60 a 69	70 a 79	80 a 89
Clínica Urológica	181	69,7	4	22	62	67	26
Elevación PSA	105	70,8	0	9	33	54	9

Tabla 1.3 Motivo de consulta y diagnóstico de los pacientes

	n	Diagnóstico	
		Cáncer	HBP
Clínica Urológica	181	57(31,5%)	124(68,5%)
Elevación PSA	105	50(47,6%)*	55 (52,4%)

*Mayor proporción de cáncer de próstata en pacientes que consultaron por elevación de PSA, p<0,05.

V.1.2 Papel de los marcadores tumorales séricos teniendo en consideración el motivo de consulta

Se analiza la importancia de los distintos marcadores tumorales en función del motivo de consulta, considerando 3 grupos: grupo TODOS los pacientes, grupo CU (clínica urológica), grupo AR (análisis rutinario con elevación PSA). Se presentan los resultados estadísticos en las siguientes tablas. Los valores se presentan según la media \pm Desviación Estándar y se marca con * cuando el nivel de significación $p < 0,05$.

Tabla 1.4 Marcadores tumorales al diagnóstico: **TODOS los pacientes**.

	Grupo I: Ca.próstata (n=107)	Grupo II: HBP (n=179)	valor p
Edad (años)	71,96 \pm 7,54	68,97 \pm 9,26	p= 0,012*
PSA (ng/ml)	23,08 \pm 39,83	8,37 \pm 5,84	p= 0,000*
< 10ng/ml	37 casos	130 casos	
10,1-20ng/ml	41 casos	43 casos	
> 20 ng/ml	29 casos	6 casos	
% PSAlibre/PSA	16,41 \pm 9,35	22,09 \pm 9,26	p= 0,000*
PAP (ng/ml)	9,05 \pm 17,16	3,99 \pm 3,09	p= 0,003*
CgA (ng/ml)	108,66 \pm 85,77	90,52 \pm 71,96	p= 0,064 n.s

Tabla 1.5 Marcadores tumorales al diagnóstico: **Grupo Clínica Urológica (CU)**.

	Grupo I: Ca.próstata (n=57)	Grupo II: HBP (n=124)	valor p
Edad (años)	72,23 \pm 7,86	68,52 \pm 9,47	p= 0,018*
PSA (ng/ml)	22,28 \pm 32,65	7,43 \pm 5,46	p= 0,000*
< 10ng/ml	24 casos	98 casos	
10,1-20ng/ml	18 casos	22 casos	
> 20 ng/ml	15 casos	4 casos	
% PSAlibre/PSA	17,19 \pm 8,64	22,09 \pm 9,35	p= 0,000*
PAP (ng/ml)	7,71 \pm 10,73	3,75 \pm 3,02	p= 0,004*
CgA (ng/ml)	115,68 \pm 88,64	84,83 \pm 68,42	p= 0,004*

Tabla 1.6 Marcadores tumorales al diagnóstico: Grupo Análisis Rutinario (AR).

	Grupo I: Ca.próstata (n=50)	Grupo II: HBP (n=55)	valor p
Edad (años)	71,66 ± 7,23	69,98 ± 8,75	p= 0,352
PSA (ng/ml)	23,99 ± 47,03	10,50 ± 6,14	p= 0,000*
< 10ng/ml	13 casos	32 casos	
10,1-20ng/ml	23 casos	21 casos	
> 20 ng/ml	14 casos	2 casos	
% PSAlibre/PSA	15,68 ± 10,04	23,37 ± 9,15	p= 0,000*
PAP (ng/ml)	10,60 ± 22,39	4,57 ± 3,20	p= 0,424
CgA (ng/ml)	100,66 ± 82,50	103,35 ± 78,52	p= 0.470 n.s

En base a los resultados presentados en las Tablas encontramos que el motivo de consulta establece diferencias no sólo en la proporción de cáncer, como se señaló en el apartado anterior, sino que además condiciona la capacidad de los marcadores PAP y CgA para discriminar entre pacientes con cáncer y aquellos con hiperplasia benigna de próstata.

De esta manera, considerando TODOS los pacientes SI existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PSA, %PSA/PSAlibre, y PAP (a expensas del grupo CU), pero NO en los niveles de CgA (p=0,064).

En cambio al considerar por el motivo de consulta, la CgA sérica SI alcanzó significación en el grupo CU (p= 0,004), y no en aquellos del grupo AR (p=0,470). El marcador PAP de la misma manera que con la CgA SI alcanzó significación en el grupo CU (p=0,004), y no en el grupo AR (p=0,424). Luego la CgA de forma aislada si permitiría discriminar en pacientes con clínica urológica aquellos con cáncer de próstata frente a los que presentan hiperplasia benigna de próstata.

V.1.3. Curvas ROC, sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos, valores predictivos y exactitud de los marcadores séricos evaluados en el diagnóstico de malignidad

Dado que, como hemos visto, el motivo de consulta SI influye en la capacidad de la CgA para el diagnóstico de cáncer de próstata se exponen los valores del área bajo la curva, y los valores de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos, valores predictivos y exactitud en función de si pertenecen al grupo CU o al grupo AR.

Debido a que el PSA libre únicamente se determinó en pacientes con niveles de PSA entre 4 y 20 ng/ml se tratarán sus resultados en un capítulo aparte.

Tabla 1.7 Se recogen los valores obtenidos en el análisis ROC de los 3 marcadores tumorales (CgA, PSA,PAP).

CURVAS ROC	TODOS n=286	Grupo CU n=181	Grupo AR n=105
CgA			
AUC (Área bajo la curva)	0,565	0,634	0,459
Error Típico	0,035	0,044	0,057
Valor de significación	0,064	0,004*	0,470
PSA			
AUC (Área bajo la curva)	0,769	0,780	0,722
Error Típico	0,028	0,042	0,049
Valor de significación	0,000*	0,000*	0,000*
PAP			
AUC (Área bajo la curva)	0,606	0,641	0,545
Error Típico	0,036	0,056	0,058
Valor de significación	0,003*	0,012*	0,424

Figura 1.1 Representación gráfica de las variables considerando TODOS los pacientes

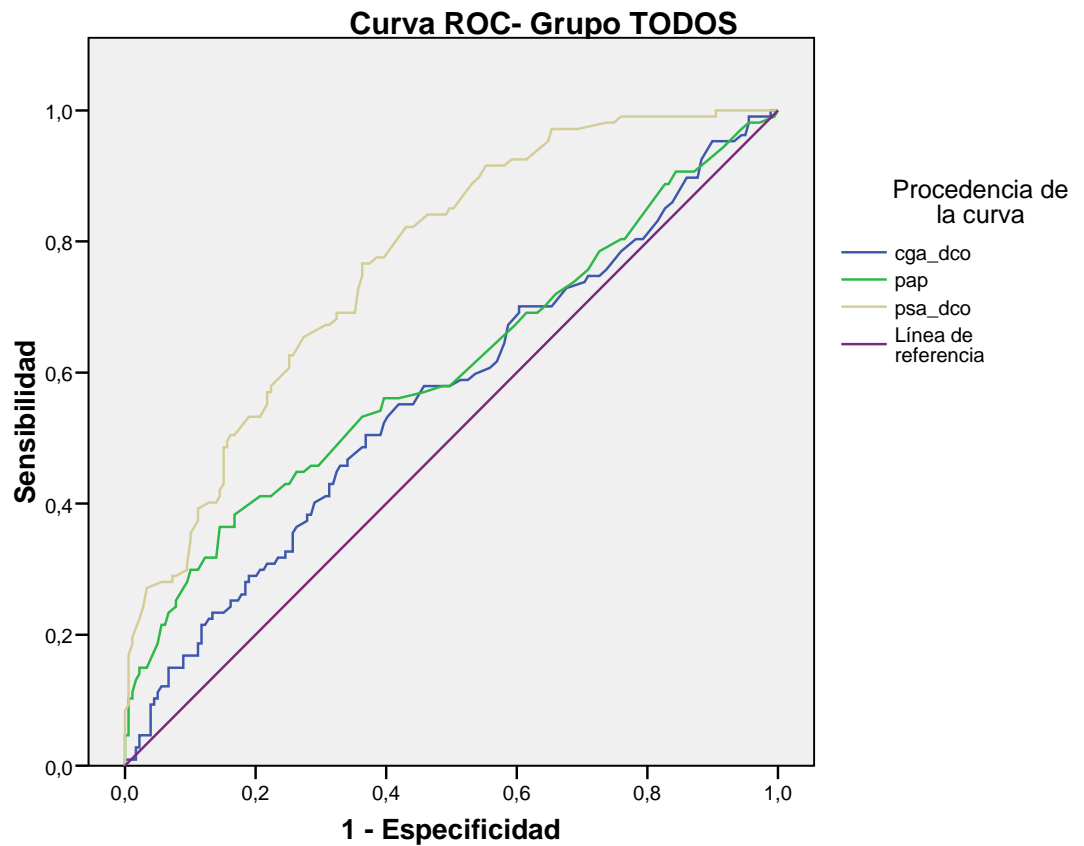


Figura 1.2 Representación gráfica de las variables considerando grupo CU.

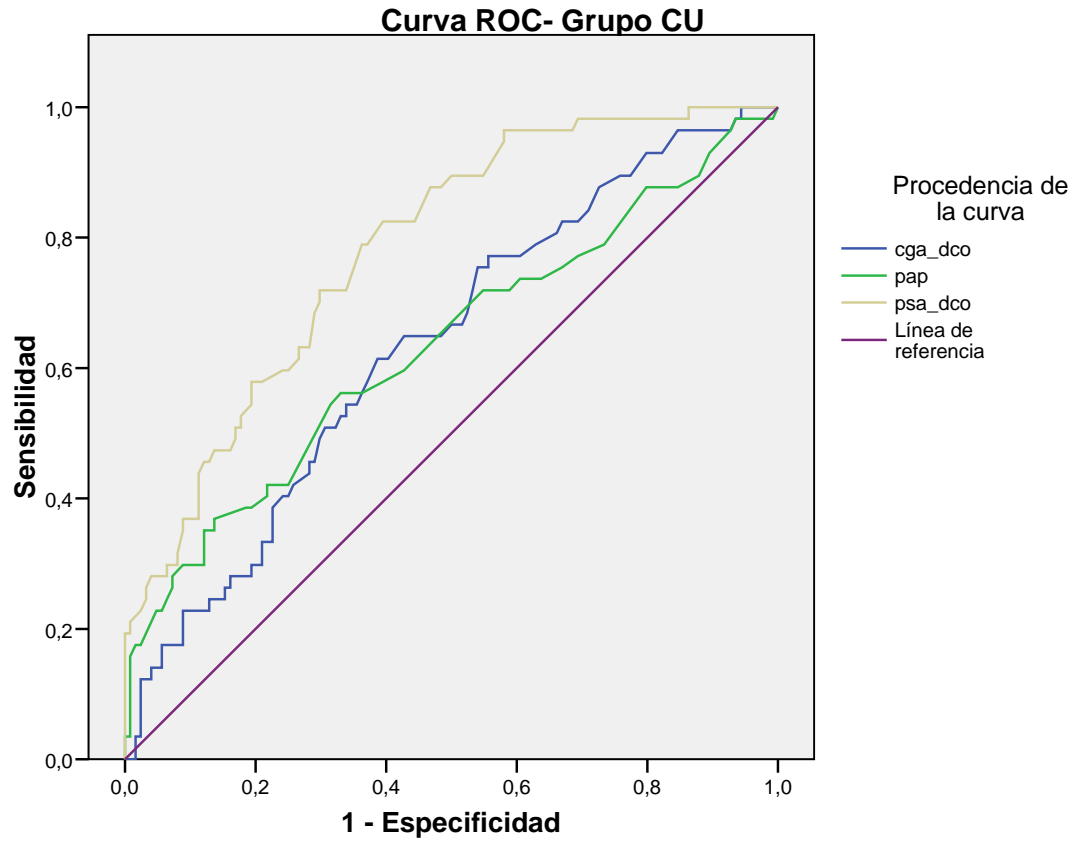
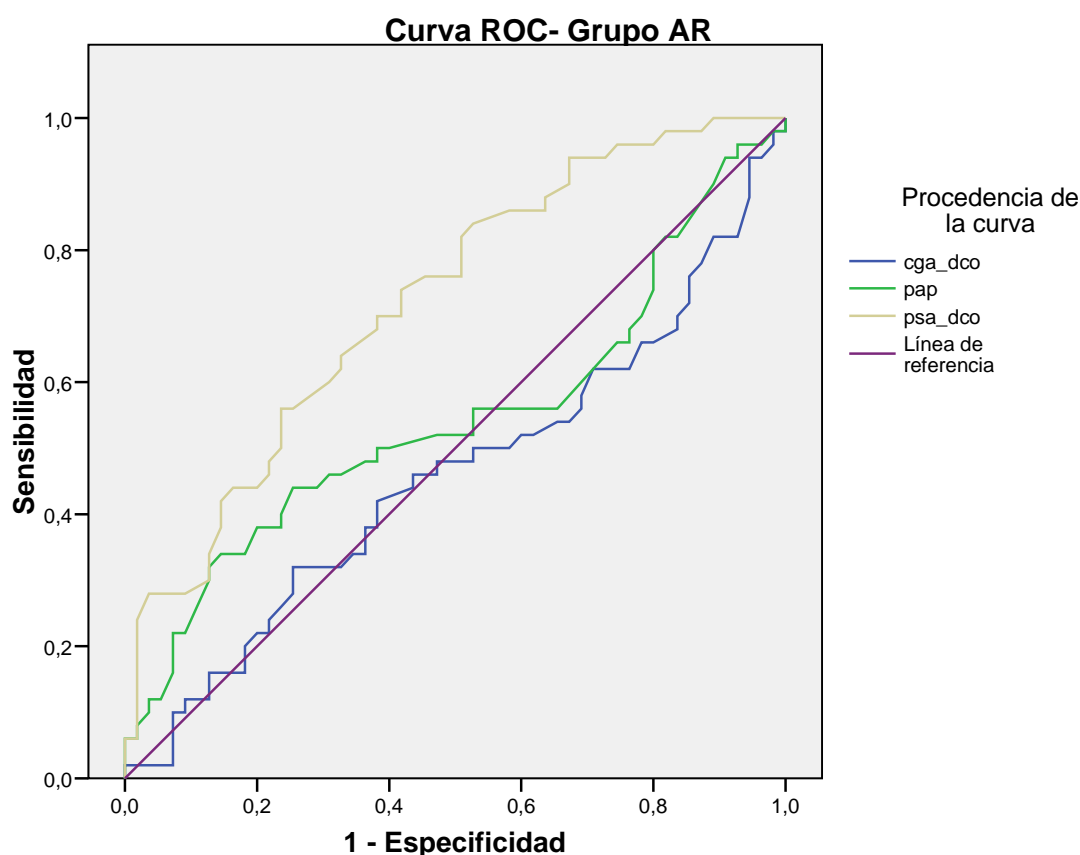


Figura 1.3 Representación gráfica de las variables considerando grupo AR.



Luego considerando las AUC, utilizando el criterio [0.5-0.6]= test malo, [0.6-0.75]= test regular, [0.75-0.9]= test bueno, [0.9-0.97]= test muy bueno, [0.97-1.0]= test excelente, podemos determinar que:

En el grupo TODOS los pacientes el PSA y la PAP alcanzaron significación estadística pero no la CgA ($p=0,064$). De acuerdo al AUC, el PSA sería un test bueno, y la PAP un test regular.

En el grupo CU, la CgA, el PSA y la PAP alcanzaron significación estadísticas, siendo la CgA un test regular, el PSA un test bueno, y la PAP un test regular.

En el grupo AR, condicionado por ser pacientes remitidos por presentar niveles de PSA elevados, sólo el PSA alcanzó significación estadística, si bien de acuerdo a su AUC sería un test regular.

En cuanto a los valores de sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos, VPP; VPN y exactitud, se presentan en las siguientes tablas de acuerdo al

subgrupo analizado. Para la CgA se utiliza el nivel de corte de 100ng/ml obtenido a partir del análisis realizado y que coincide con los niveles de CgA más comúnmente utilizados en la bibliografía.

Tabla.1.8 Valores de sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN y exactitud del grupo TODOS los pacientes.

TODOS	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
CgA \geq 100 ng/ml	37,38%	72,07%	55,56%	34,18%	44,44%	65,82%	59,09%
PSA > 4 ng/ml	99,07%	20,67%	57,26%	2,63%	42,74%	97,37%	50,00%
PSA > 10 ng/ml	65,42%	72,63%	41,18%	22,16%	58,82%	77,84%	69,93%
PSA > 20 ng/ml	27,10%	96,65%	17,14%	31,08%	82,86%	68,92%	70,63%
PAP > 4 ng/ml	45,79%	70,39%	51,96%	31,52%	48,04%	68,48%	61,19%

Tabla.1.9 Valores de sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN y exactitud del grupo CU (clínica urológica).

Grupo CU	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
CgA \geq 100 ng/ml	40,35%	75,81%	56,60%	26,56%	43,40%	73,44%	64,64%
PSA > 4 ng/ml	98,25%	25,81%	62,16%	3,03%	37,84%	96,97%	48,62%
PSA > 10 ng/ml	56,14%	79,03%	44,83%	21,43%	55,17%	87,50%	76,47%
PSA > 20 ng/ml	26,32%	96,77%	21,05%	25,93%	78,95%	74,07%	74,59%
PAP > 4 ng/ml	42,11%	75,00%	56,36%	26,19%	43,64%	73,81%	64,64%

Tabla.1.10 Valores de sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN y exactitud del grupo AR (análisis rutinario con PSA elevado).

Grupo AR	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
CgA \geq 100 ng/ml	34,00%	63,64%	54,05%	48,53%	45,95%	51,47%	49,52%
PSA > 4 ng/ml	100,00%	9,09%	50,00%	0,00%	50,00%	100,00%	52,38%
PSA > 10 ng/ml	74,00%	60,00%	37,29%	28,26%	62,71%	71,74%	66,67%
PSA > 20 ng/ml	28,00%	96,36%	12,50%	40,45%	87,50%	59,55%	63,81%
PAP > 4 ng/ml	50,00%	60,00%	46,81%	43,10%	53,19%	56,90%	55,24%

De estos datos expuestos podemos reseñar que:

1- La CgA \geq 100 ng/ml tiene una sensibilidad baja (\leq 40%) para ser utilizada en exclusiva para la detección del cáncer de próstata. Sin embargo, la especificidad y valor predictivo negativo es superior al 60% en todos lo grupos.

2- El PSA >4 ng/ml alcanza niveles de sensibilidad cercanos al 100% pero con una alta tasa de falsos positivos (60-79%). La especificidad es muy baja entre 9 y 25%.

3- El PSA >10 ng/ml muestra un nivel de sensibilidad del 56-74% y especificidad del 60-79%.

4- La PAP >4 ng/ml tiene una baja sensibilidad (42%), y especificidad $\leq 75\%$.

• Papel del %PSALibre/PSAtotal en aquellos casos con PSAtotal entre 4-10 ng/ml y entre 10-20 ng/ml

Como se ha señalado los niveles de PSA libre se determinaron en los pacientes con valores de PSA comprendidos entre 4 y 20 ng/ml y que fueron 214 varones (74,8% del tamaño muestral). De éstos, 130 (45,5% del tamaño muestral) con niveles entre 4,1-10ng/ml, y 84 (29,4%) con niveles entre 10,1-20 ng/ml.

Conjuntamente con los niveles de PSA libre se calculó en porcentaje el cociente PSA libre/PSA total (%PSAI/PSA). Se estimó el nivel de corte para discriminar cáncer de HBP un porcentaje inferior o igual al 15% (cáncer si $\leq 15\%$, HBP si $>15\%$).

Tabla 1.11 Valores de PSA libre (ng/ml) y % PSAI/PSA obtenidos.

	PSA (ng/ml)	media	mediana	rango	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
PSA libre	4,1 a 10	1,50	1,30	0,30-4,30	1,00	1,30	1,80
	10,1 a 20	2,68	2,61	0,50-6,50	1,55	2,60	3,70
% PSAI/PSA	4,1 a 10	21,67%	20,00%	4,30-50,00%	14,90%	20,00%	27,10%
	10,1 a 20	18,76%	18,65%	3,80-45,10%	11,15%	18,65%	24,20%

Los valores de PSA libre varían entre los dos grupos siendo mayores en el grupo con PSA más alto, siendo una variación estadísticamente significativa ($t=-7,377$; $p=0,000$; IC= -0.86 a -1,51). Este resultado es esperable dado que ambos marcadores vienen condicionados por el tamaño de la glándula prostática además de por la existencia de cáncer.

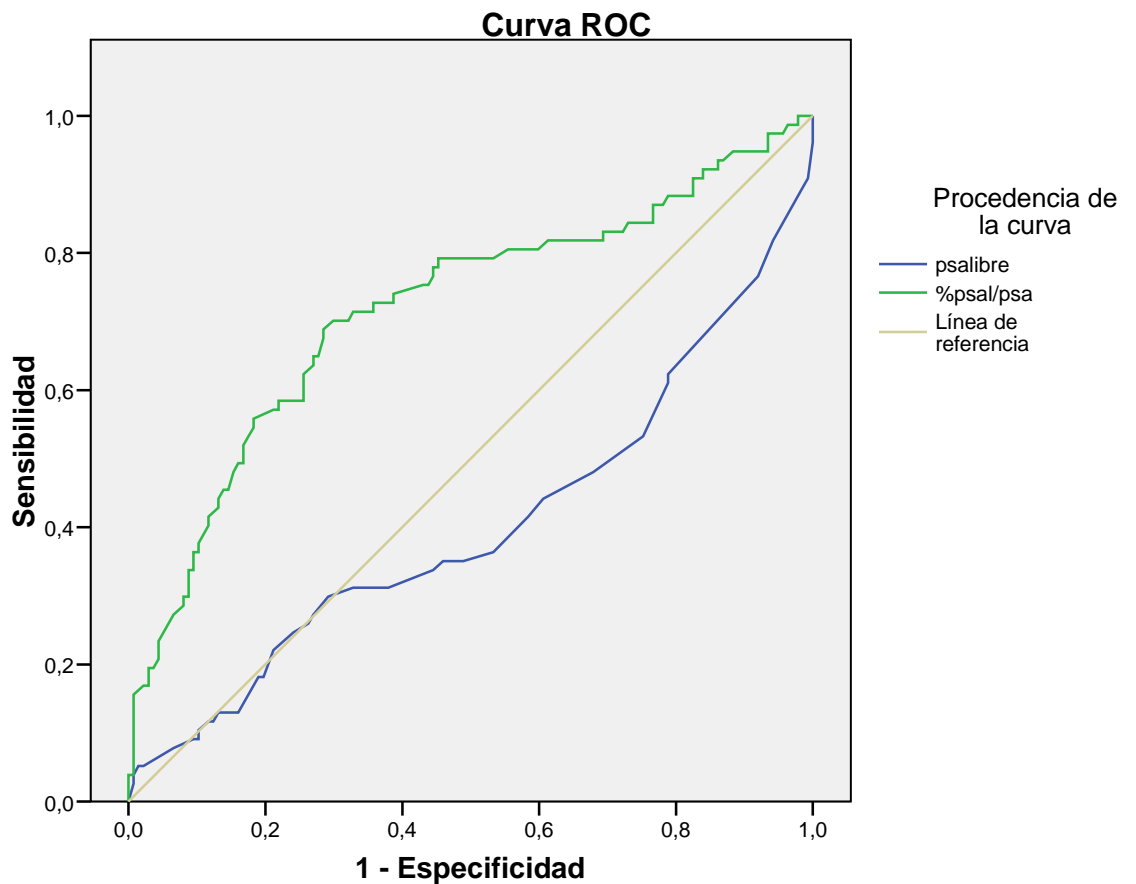
Los valores en % del cociente PSAI/PSA también varían entre los dos grupos, siendo menores los porcentajes en el grupo con PSA más alto. Esta variación fue estadísticamente significativa ($t=2,247$; $p=0,026$; IC= 5,34 a 0,35). Este resultado refleja también la mayor probabilidad de presentar un cáncer sólo por presentar un PSA total más elevado. En función del nivel de corte del 15%, en el grupo con PSA entre 4,1 y 10 este 15% supone aproximadamente un percentil 25 de la muestra. En el caso de PSA entre 10,1 y 20 supone aproximadamente un percentil 40 de la muestra.

Se realizó también un análisis ROC de ambas variables PSA libre y %PSAI/PSA en su uso para diagnosticar el cáncer de próstata. Se tuvo en consideración el motivo de consulta como se refleja en la Tabla 4.2.

Tabla 1.12 Valores obtenidos en el análisis ROC de los 214 casos con determinación del PSA libre por presentar niveles de PSA entre 4,1-20ng/ml.

ANALISIS ROC	TODOS n=214	Grupo CU n=130	Grupo AR n=84
PSA libre			
AUC (Área bajo la curva)	0,403	0,379	0,370
Error Típico	0,043	0,049	0,048
Valor de significación	0,019*	0,011*	0,005*
% PSAI / PSA			
AUC (Área bajo la curva)	0,717	0,697	0,686
Error Típico	0,039	0,044	0,050
Valor de significación	0,000*	0,000*	0,000*

Figura 1.4 Representación de PSA libre y %PSAI/PSA considerando los 214 pacientes.



En el análisis ROC los niveles de PSA libre alcanzaron significación estadística en el grupo TODOS ($p=0,019$), y en los grupos CU ($p=0,011$) y AR ($p=0,005$). Sin embargo con unos valores de AUC bajos ($<0,50$) que los colocaría en el rango de test con muy baja capacidad diagnóstica.

El %PSA/PSA también alcanzó significación ($p<0,000$ en todos los grupos), pero con valores de AUC superiores ($AUC=0,717$), de manera que sería un test regular de forma aislada.

Se han obtenido los valores de sensibilidad, especificidad que se obtendrían en estos pacientes al incorporar un nivel de %PSA/PSAt del 15%. De esta manera, se incrementa la especificidad de la prueba, globalmente por encima del 80%, sobre todo en el grupo con PSA entre 4,1-10 ng/ml donde se aproxima al 80%. No obstante también hay que señalar la existencia de una tasa aceptable de falsos positivos de forma global (36,4%) pero alta si consideramos el grupo con PSA entre 4,1-10 ng/ml (44,1%) lo cual conllevaría a realizar un número de biopsias prostáticas innecesarias.

Tabla.1.13 Valores de sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN, exactitud, para todos los pacientes con determinación de PSA libre (PSA total entre 4,1-20ng/ml).

% PSAL/PSA \leq 15%	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
TODOS n=214	54,55%	82,48%	36,36%	23,65%	63,64%	76,35%	72,43%
Grupo CU n=130	51,22%	85,39%	38,24%	20,83%	61,76%	79,17%	74,62%
Grupo AR n=84	58,33%	77,08%	34,38%	28,85%	65,63%	71,15%	69,05%

Tabla.1.14 Valores de sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN, exactitud, para todos los pacientes con determinación de PSA libre (PSA total entre 4,1-10ng/ml).

% PSAL/PSA \leq 15%	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
TODOS n=130	52,78%	84,04%	44,12%	17,71%	55,88%	82,29%	75,38%
Grupo CU n=90	52,17%	85,07%	45,45%	16,18%	54,55%	83,82%	76,67%
Grupo AR n=40	53,85%	81,48%	41,67%	21,43%	58,33%	78,57%	72,50%

Tabla.1.15 Valores de sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN, exactitud, para todos los pacientes con determinación de PSA libre (PSA total entre 10,1-20ng/ml).

% PSAL/PSA \leq 15%	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
TODOS n=84	56,10%	79,07%	28,13%	34,62%	71,88%	65,38%	67,86%
Grupo CU n=40	50,00%	86,36%	25,00%	32,14%	75,00%	67,86%	70,0%
Grupo AR n=44	60,87%	71,43%	30,00%	37,50%	62,50%	62,50%	65,91%

V.1.4 Correlación de los marcadores séricos con la exploración física de la próstata mediante tacto rectal

A todos los pacientes se realizó **Tacto Rectal** (TR) para valorar el estado de la próstata clasificándose en TR sospechoso de malignidad en 101 (35%), y TR no sospechoso o próstata adenomatosa en 185 (65%). En esta exploración se estableció el volumen prostático en una escala del 1 al 4 (grado 1=20-29cc, grado2=30-49cc, grado 3=50-80cc, grado 4>80cc).

En el análisis estadístico el TR sí se relacionó de forma significativa con el diagnóstico definitivo de cáncer o hiperplasia benigna de próstata (Chi-cuadrado Pearson, 98,879, gl2, p=0,000). De esta manera el 69% de los pacientes con un TR sospechoso presentaron cáncer frente al 18% que con un TR no sospechoso presentaron cáncer de próstata.

El TR sospechoso presentaba diferencias significativas con el TR no sospechoso en los niveles de PSA (p=0,000) y con el porcentaje del cociente PSAL/PSA (p=0,000) pero no en los niveles de PSA libre (p=0,380), niveles de PAP (p=0,621) y tampoco con los niveles de CgA (p=0,662).

Los valores de sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos, y la tasa de falsos negativos del TR se presentan en la Tabla 1.16. Serían: sensibilidad 74/107= 69,2%. Especificidad 152/179 = 84,9%. Falsos positivos 27/101 = 26,7%. Falsos negativos 33/185 = 17,8%.

Tabla. 1.16 Valores de sensibilidad, especificidad, FP, FN, VPP, VPN, exactitud de la exploración prostática mediante Tacto Rectal según el motivo de consulta.

TODOS	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
TR Sospechoso	69,16%	84,92%	26,73%	17,84%	73,27%	82,16%	79,02%
Grupo CU	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
TR Sospechoso	66,67%	85,48%	32,14%	15,20%	67,86%	84,80%	79,56%
Grupo PSA	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	Exactitud
TR Sospechoso	72,00%	83,64%	20,00%	23,33%	80,00%	76,67%	78,10%

El volumen prostático (VP) estimado mediante el TR:

El VP se incrementa de forma estadísticamente significativa con la edad. Los pacientes de edad igual o menor a 65 años presentan un VP1 en el 41,5%, VP2 en el 43,1%, VP3 en el 15,4%, VP4=0%. Los pacientes mayores de 65 años presentan porcentajes del 22,2%, 56,3%, 14,4%, 7,2% respectivamente.

El VP no influye en el porcentaje de TR sospechoso o no sospechoso ni tampoco en el porcentaje de pacientes con cáncer o HBP ($p>0,05$).

El VP se correlacionó con los niveles de PSA, PSAlibre y PAP, pero NO con los niveles de CgA.

V.2 UTILIZACION DE LA CROMOGRANIN A EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA

V.2.1 Población muestral estudiada

Se valoraron todos los pacientes remitidos al Laboratorio del Servicio de Medicina Nuclear para la determinación de marcadores prostáticos séricos entre los años 2001 a 2004. En total, fueron 1509 pacientes. El seguimiento se realizó hasta Diciembre de 2011 coincidiendo prácticamente con el fin de las determinaciones de marcadores tumorales en el Servicio de Medicina Nuclear.

Recordemos los criterios de inclusión:

- 1- Pacientes con cáncer de próstata diagnosticados entre 2001-2004 y seguimiento en el laboratorio de Medicina Nuclear, siendo un seguimiento mínimo de 7 años.
- 2- Pacientes con cáncer de próstata en seguimiento en el laboratorio de Medicina Nuclear con diagnóstico a partir de 1995.
- 3- Pacientes con hiperplasia benigna de próstata que en el seguimiento hasta 2006 son diagnosticados de cáncer de próstata.

Y los criterios de exclusión con el número de pacientes excluidos en cada uno:

- 1- Existencia de metástasis óseas, hepáticas o pulmonares en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata (43 casos).
- 2- Ausencia de historia clínica en el Servicio de Urología (307 casos).
- 3- Presencia de otros tumores (99 casos).
- 4- Existencia de patología múltiple asociada (52 casos).
- 5- Cáncer de próstata diagnosticado con anterioridad a 1995 (41 casos).
- 6- Pacientes tratados como cáncer de próstata por alta sospecha clínica pero sin confirmación histológica (24 casos).

Aplicando los criterios de inclusión y exclusión señalados en total se seleccionaron 346 varones con cáncer de próstata (215 diagnosticados entre 2001-2006, y 131 con diagnóstico entre 1995-2000).

Clasificación de los Cánceres en función del 1er tratamiento:

- 1- Grupo Cirugía: 61 pacientes tratados con prostatectomía radical (PR).
- 2- Grupo RT: 126 pacientes tratados con Radioterapia (RT).
- 3- Grupo BAC: 114 pacientes tratados con Bloqueo Androgénico Completo (BAC).

- 4- Grupo Cirugía+BAC: 18 pacientes tratados con PR y BAC.
- 5- Grupo Cirugía+RT: 27 pacientes tratados con PR y RT.

V.2.2 Características de los pacientes en función del primer tratamiento recibido (Tabla 2.1)

a) EDAD:

La media de edad de los pacientes fue de 68,9 años (percentil 25 de 65 años, mediana 69 años y percentil 75 de 73 años). Encontramos que existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ($\chi^2= 57,738$, $gl=4$, $p=0,000$).

Los pacientes que se trataron con cirugía (prostatectomía radical o prostatectomía radical y radioterapia) eran los pacientes más jóvenes con una edad media de 65,6 años, y 64,4 años. Los pacientes tratados con RT eran mayores (edad media 68,3 años) y los de mayor edad fueron los pacientes tratados con BAC con una edad media de 72,7 años. Estos últimos son, al realizar el análisis muestra a muestra, significativamente mayores en edad con respecto a los otros grupos.

b) MOTIVO DE CONSULTA en el Servicio de Urología:

El motivo de consulta fue por clínica urológica por prostatismo evolutivo en 201 casos (58,1%); y por PSA elevado en analítica de control en 145 casos (41,9%). No existieron diferencias entre los distintos grupos ($\chi^2= 8,504$, $gl=4$, $p=0,075$). El motivo de consulta por tanto no tuvo relación con la instauración de un tratamiento u otro.

c) NIVELES DE PSA AL DIAGNOSTICO:

La media de PSA sérico al diagnóstico de los 346 pacientes fue de 24,23ng/ml, con una mediana de 13,60ng/ml, y un rango comprendido entre 3,7 y 294ng/ml. Existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la elección del tratamiento y los niveles de PSA ($\chi^2= 38,483$, $gl=4$, $p=0,000$).

Al realizar un estudio comparativo por grupos, el nivel de significación inicial $p<0,05$ se modificó de acuerdo con la corrección de Bonferroni (alfa´= $0,05/n^\circ$ comparaciones). De esta manera el nivel que se consideró significativo fue de $p<0,005$.

Considerando este nivel de significación, en el estudio comparativo por grupos encontramos que los pacientes tratados de inicio con BAC presentaron de forma significativa niveles de PSA más altos que los tratados con prostatectomía (33,72ng/ml

frente a 13,21ng/ml; U Mann-Whitney=1473, p=0,000); significativamente más altos que los tratados con radioterapia (33,72ng/ml frente a 22,79ng/ml; U Mann-Whitney=4954,5, p=0,000); y también significativamente más altos que los tratados con prostatectomía y radioterapia (33,72ng/ml frente a 15,20ng/ml, U Mann-Whitney=996,5, p=0,004).

Los pacientes que se trataron con prostatectomía radical presentaron niveles de PSA al diagnóstico más bajos que los que se trataron sólo con radioterapia (13,21ng/ml frente a 22,79ng/ml), próximo a alcanzar significación estadística (U Mann-Whitney =2796, p=0,007).

d) NIVELES DE CROMOGRANIN A AL DIAGNOSTICO:

Se obtuvieron los valores de CgA al diagnóstico de 125 pacientes. El valor medio de CgA fue de 101,45 ng/ml, con un rango comprendido entre 27 y 401 ng/ml. De los 125 casos, 42 presentaban niveles de CgA iguales o superiores a 100 ng/ml, y 83 presentaban niveles de CgA inferiores a 100 ng/ml. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2= 6,183$, gl=4, p=0,186).

Los niveles más altos de CgA correspondieron al grupo que se trató con BAC, sin embargo estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

e) GRADO DE DIFERENCIACION TUMORAL:

El 64,8% de los casos presentaban tumores con un buen grado de diferenciación, un 25,4% un grado moderado de diferenciación, y un 9,9% un grado pobremente diferenciado. Existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la elección del tratamiento y el grado de diferenciación tumoral ($\chi^2= 32,729$, gl=8, p=0,000).

Así, los responsables de esta significación fueron la mayor proporción de tumores bien diferenciados en el grupo tratado con prostatectomía radical, y la mayor proporción de tumores moderada y pobremente diferenciados en el grupo tratado con BAC.

f) TAMAÑO TUMORAL:

Los pacientes tratados con cirugía se presentan con tamaños tumorales “p” por conocerse la anatomía patológica completa frente a los tamaños tumorales “c” en aquellos sin cirugía del cáncer prostático. En estos últimos el tamaño tumoral vino definido por el tacto rectal y la ecografía transrectal.

El 94,2% de los casos correspondieron a tumores órgano confinados en la próstata. De éstos, existió afectación de un único lóbulo en un 74,4%, y de los dos lóbulos en un 35,6%. El 5,8% presentaban afectación extraprostática al diagnóstico.

La existencia de afectación extraprostática condicionó la elección de tratamiento complementario a la prostatectomía radical, bien añadiendo BAC o añadiendo RT ($\chi^2=70,379$, $gl=4$, $p=0,000$).

g) AFECTION GANGLIONAR:

Bien tras la cirugía o bien por pruebas radiológicas (ecografía, TAC) existió afectación ganglionar metastásica en 7 pacientes y que se clasificaron indistintamente del tamaño tumoral en estadio IV.

h) ESTADIO TUMORAL:

De acuerdo con la última clasificación en vigor de la AJCC del año 2010, el estadio del cáncer de próstata viene caracterizado por el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, los niveles de PSA al diagnóstico y por el grado de diferenciación del tumor.

En la casuística a estudio el 12,7% de los casos correspondieron a un estadio I, un 26,3% a un estadio IIA, un 54,0% a un estadio IIB, un 4,9% a un estadio III, y un 2,0% estadio IV (por afectación ganglionar exclusivamente, dado que aquellos pacientes con metástasis óseas al diagnóstico no se incluyen en la casuística de seguimiento).

Tabla 2.1. Características de los 349 pacientes en función del tratamiento recibido.

GRUPOS	TODOS	Cirugía PR	RT	BAC	PR+BAC	PR+RT	Valor p
n	346	61	126	114	18	27	
edad media (rango)	68,9 (43-91)	65,6 (51-76)	68,3 (43-91)	72,7*(59-81)	68,8 (56-75)	64,4 (47-74)	0,000**
motivo consulta Clínica Urológica PSA elevado	201(58,1%) 145(41,9%)	39 (63,9%) 22 (36,1%)	62 (49,2%) 64 (50,8%)	73 (64,0%) 41 (36,0%)	13 (72,2%) 5 (27,8%)	14 (51,9%) 13 (48,1%)	0,075
PSA dco media mediana (ng/ml) rango	24,23 13,6 3,7-294	13,21 9,00 3,7-109	22,79 12,23 4,00-178	33,72* 19,20 4,3-294	25,20 12,90 4,7-134	15,20 14,00 3,8-39	0,000**
CgA dco media ^c mediana (ng/ml) rango	101,45 75 27-401	91,3 70 27-239	85,38 72 37-401	138,7* 96 41-370	144,5* 96,5 45-345	101,2 74,50 47-276	0,186
Grado Diferenciación^a Bien Diferenciado Moderadamente Diferenciado Pobrementemente Diferenciado	224(64,8%)* 88 (25,4%)* 34 (9,8%)	54 (88,5%)* 5 (8,2%)* 2 (3,3%)*	87 (69,0%) 28 (22,2%) 11 (8,7%)	55 (48,2%) 41 (36,0%) 18 (15,8%)*	12 (66,7%) 4 (22,2%) 2 (11,1%)	16 (59,3%) 10 (37,1%) 1 (3,7%)	0,000**
Tamaño Tumoral cT1b cT1c pT2a-cT2a pT2b-cT2b pT2c-cT2c pT3a-cT3a pT3b-cT3b	4 (1,2%) 46 (13,3%) 113(32,7%) 48 (13,9%) 116(33,5%) 3 (0,8%) 16 (4,6%)	 22 (36,1%) 13 (21,3%) 25 (41,0%) 1 (1,6%)	 1 (0,8%) 15 (11,9%) 44 (34,9%) 16 (12,7%) 49 (38,9%) 1 (0,8%) 1 (0,8%)	 3 (2,6%) 31 (27,2%) 35 (30,7%) 9 (7,9%) 33 (28,9%) 1 (0,9%) 2 (1,8%)	 7 (38,9%) 3 (16,7%) 4 (22,2%) 1 (5,6%) 3 (16,7%)	 5 (18,5%) 7 (25,9%) 5 (18,5%) 1 (3,7%) 9 (33,4%)*	0,000**
Metástasis Ganglionares	7 (2,0%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (0,9%)	1 (5,5%)	2 (7,4%)	0,199
Estadio I IIA IIB III IV ^b	44 (12,7%) 91 (26,3%) 187(54,0%) 17 (4,9%) 7 (2,0%)	9 (14,8%) 23 (37,8%)* 27 (44,2%) 1 (1,6%) 1 (1,6%)	23 (18,3%) 29 (23,0%) 71 (56,3%) 1 (0,8%)* 2 (1,6%)	8 (7,0%) 28 (24,6%) 74 (64,9%)* 3 (2,6%) 1 (0,9%)	2 (11,1%) 3 (16,7%) 8 (44,4%) 4 (22,2%)* 1 (5,5%)	2 (7,4%) 8 (29,6%) 7 (25,9%)* 8 (29,6%)* 2 (7,4%)*	0,000**

a- Grado de Diferenciación: Bien diferenciado: si Gleason = <6 o grado I por paaf. Moderadamente diferenciado: si Gleason=7 o grado II paaf. Pobrementemente diferenciado si Gleason =8-10 o grado paaf III.

b- El estadio IV es por afectación metastásica ganglionar sin metástasis óseas, pulmonares o hepáticas. c- Los niveles de CgA al diagnóstico corresponden a 125 pacientes.

*grupo responsable de la significación estadística. **valor de significación estadístico p<0,05.

V.2.3 Eventos registrados en el seguimiento

Recordemos que los eventos registrados fueron: progresión bioquímica del cáncer de próstata, progresión a pesar de bloqueo antiandrogénico completo (hormonorresistencia), evidencia de metástasis a distancia, y éxitus relacionada con el cáncer. El fallecimiento por cualquier otra causa también se registró de forma independiente. En la tabla se presentan todos los eventos recogidos en el seguimiento de los 346 pacientes.

Tabla.2.2 Eventos registrados en el seguimiento de los 346 pacientes con cáncer de próstata.

Grupo	PR	RT	BAC	PR+BAC	PR+RT	TODOS
n	61	126	114	18	27	346
Remisión Completa	48 (78,7%)	100 (79,4%)	75 (65,8%)	15 (83,3%)	18 (66,7%)	256 (74,0%)
Progresión Bioquímica	13 (21,3%)	26 (20,6%)	39* (34,2%)	3 (16,7%)	9 (33,3%)	90 (26,0%)
Hormonorresistencia**	1(1,6%)	5 (4,0%)	39 (34,2%)	3 (16,7%)	6 (22,2%)	54 (15,6%)
Metástasis a Distancia	1(1,6%)	4 (3,2%)	34 (29,8%)	1 (5,6%)	7 (25,9%)	47 (13,6%)
Fallecimiento Oncológico	1(1,6%)	4 (3,2%)	33 (28,9%)	1 (5,6%)	7 (25,9%)	46 (13,3%)
Fallecimiento NO oncológico	5(8,2%)	9 (7,1%)	22 (19,3%)	5 (27,8%)	1 (3,7%)	42 (12,1%)
Exitus Global	6(9,8%)	13 (10,3%)	55(48,2%)	6 (33,3%)	8 (29,6%)	88 (25,4%)

* En los pacientes tratados con BAC, la progresión bioquímica es equivalente a hormonorresistencia.

** La hormonorresistencia es progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento antiandrogénico completo.

En el seguimiento clínico del paciente se consideró progresión bioquímica del cáncer de próstata la existencia de elevación de los niveles de PSA. En nuestra muestra de 346 pacientes existió progresión bioquímica en 90 casos (26,0%). A todos ellos se realizó una gammagrafía ósea de cuerpo completo con ^{99m}Tc-difosfonatos para detectar la existencia de metástasis óseas, y un estudio TAC de cuerpo completo para evaluar afectación a otros niveles.

En aquellos pacientes con progresión bioquímica sin evidencia de metástasis, el segundo tratamiento dependió del tratamiento inicial. Así en aquellos casos cuyo primer tratamiento fue cirugía se instauró tratamiento con radioterapia de rescate de la celda prostática, o bloqueo androgénico completo. En aquellos cánceres cuyo primer

tratamiento fue radioterapia, o cirugía y radioterapia, se instauró bloqueo androgénico completo. Finalmente, en aquellos pacientes en tratamiento con bloqueo androgénico completo o que tras la cirugía inicial se mantuvo el bloqueo androgénico, se les consideró pacientes hormonorresistentes. Ante este hecho recibieron radioterapia de rescate de la celda prostática o tratamiento con quimioterapia.

En 12 casos (3,5%) la progresión bioquímica se acompañó de afectación metastásica. Esta afectación metastásica fue inicialmente ósea en todos ellos, recibiendo tratamiento con difosfonatos, con quimioterapia, radioterapia selectiva, o sólo medidas paliativas en función del número de lesiones, la clínica y del estado general clínico de cada paciente de forma individualizada.

V.2.4 Eventos registrados en cada grupo de pacientes

Se analizan de forma individualizada los eventos registrados en cada uno de los grupos considerados:

V.2.4.1 Grupo Tratado con Prostatectomía Radical (Grupo PR): 61 pacientes

De estos 61 pacientes se consideró que progresó la enfermedad por elevación del PSA en el seguimiento en 13 pacientes. De estos 13 pacientes la CgA se elevó en el seguimiento en 7 (53,8%), antes que el PSA en 5 y a la vez que el PSA en 2. En 6 la CgA no se modificó de forma significativa (falsos negativos de la CgA=46,2%).

El 2º tratamiento instaurado fue en 10 casos bloqueo androgénico completo (BAC), en 2 casos radioterapia de rescate, y en 1 caso radioterapia+BAC.

Sólo 1 paciente progresó en su enfermedad desarrollando resistencia al tratamiento hormonal, haciéndose hormonorresistente a los 50,87 meses. Desarrolló posteriormente metástasis a distancia y falleció por el cáncer prostático.

De los 48 pacientes en que no se consideró progresión por NO elevación del PSA, en 4 la CgA si se había elevado, y en 8 permaneció alta (>100ng/ml) a lo largo del seguimiento. Luego en 12 podríamos considerar que si se usara la CgA como criterio único existiría empeoramiento (falsos positivos de la CgA=25%).

V.2.4.2 Grupo Tratado con Radioterapia (Grupo RT): 126 pacientes.

De los 126 pacientes tratados con RT se consideró progresión bioquímica de la enfermedad por elevación del PSA en 26 pacientes (20,6%). De estos 26, la elevación del PSA se acompañó de elevación de la CgA en 11 (42,3%) casos, 3 de ellos antes del PSA y 8 en la misma determinación. En 15 casos la CgA no se modificó de forma significativa (falsos negativos de la CgA=57,7%).

En 1 caso, el fracaso bioquímico se acompañó de metástasis óseas, y se trató con BAC y quimioterapia. Se mantuvo estable durante 12 meses, y falleció a los 22 meses.

En los 25 restantes sin afectación metastásica se instauró tratamiento con BAC alcanzándose respuesta bioquímica inicial. Posteriormente hubo hormonorresistencia en 5 casos. La hormonorresistencia determinada por elevación del PSA se acompañó de elevación de la CgA en 4 de ellos, y en 1 caso fue anterior a la elevación del PSA en al menos dos determinaciones previas.

La hormonorresistencia se trató con agentes quimioterápicos, progresando a metástasis óseas y posterior exitus en 4 de los 5 pacientes.

De los 100 pacientes en que no se consideró progresión bioquímica del cáncer por elevación del PSA, la CgA se elevó en 11 casos y se mantuvo alta (>100ng/ml) en 18 casos. En total serían 29 pacientes los que con el criterio único de la CgA se hubiesen diagnosticado erróneamente de progresión (falsos positivos de la CgA=29%).

V.2.4.3 Grupo Tratado con Bloqueo Androgénico Completo (Grupo BAC): 114 pacientes.

De estos 114 pacientes, se consideró que progresó la enfermedad oncológica por elevarse el marcador tumoral PSA en 39 (34,2%) de ellos. Al estar en tratamiento con BAC se les consideró hormonorresistentes.

De estos 39 pacientes la CgA se elevó en el seguimiento en 28 (71,8%). Antes que el PSA en 9 (23,1%), con un rango de 6-12 meses (antes que el PSA). En 19 (48,7%) la elevación de la CgA coincidió con la elevación del PSA, y en 11 no se elevó la CgA de forma significativa (falsos negativos=28%).

A raíz de la progresión bioquímica del cáncer el 2º tratamiento instaurado dependió de la coexistencia de metástasis óseas o a distancia, así como de la edad y el estado general de los pacientes por la existencia de otras patologías asociadas.

En 11 casos (28,2%) la existencia de hormonorresistencia coincidió con la aparición de metástasis óseas. El tratamiento en estos casos fue con medidas paliativas en 3 casos, añadiendo difosfonatos al BAC en 3, o quimioterapia en 5 casos (1 con difosfonatos).

De los 28 (7,8%) pacientes sin metástasis en el momento de la hormonorresistencia, en 2 se continuó sólo con BAC por asociar otras patologías

importantes que condicionaban su calidad de vida. Estos 2 pacientes fallecieron a los 4 meses y 8 meses sin presentar metástasis.

En 3 pacientes se practicó radioterapia de rescate en la región prostática que normalizó los niveles de PSA y CgA. En el seguimiento se mantuvieron en remisión completa.

Y en 23 pacientes la detección de la hormonorresistencia dió lugar a tratamiento con agentes quimioterápicos. En el seguimiento los 23 pacientes desarrollaron metástasis óseas y fallecieron por su enfermedad urológica.

De los datos anteriores en el supuesto en que sólo se hubiese empleado la CgA como marcador tumoral indicador de hormonorresistencia los valores de sensibilidad para detectar progresión de la enfermedad sería de un 71,8%, especificidad 86,7%, VPP= 73,7%, y VPN=85,5%. Y como se ha señalado en 9 (23,1%) la elevación de la CgA fue anterior a la elevación del PSA.

V.2.4.4 Grupo Tratado con Prostatectomía Radical y Bloqueo Androgénico Completo (Grupo PR+BAC): 18 pacientes

De los 18 pacientes tratados con PR y BAC se consideró progresión por elevación del PSA en 3 pacientes (16,7%). En los 3 casos existió elevación en la misma determinación del PSA y la CgA.

En 1 caso sin metástasis se llevó a cabo radioterapia de rescate en la celda prostática.

En 1 caso sin metástasis tratado con QT falleció por patología cardíaca a los 10 meses.

En 1 caso progresó a metástasis óseas y falleció.

Al final del seguimiento 2 pacientes presentaban elevación de la CgA sin existir variación en los niveles de PSA.

Dado el bajo número de pacientes de este grupo los datos son meramente descriptivos sin hacer cálculos de sensibilidad o especificidad.

V.2.4.5 Grupo Tratado con Prostatectomía Radical y Radioterapia (Grupo PR+RT): 27 pacientes

De los 27 tratados con PR y RT se consideró progresión por elevación del PSA en 9 pacientes (33.3%). De estos 9, se acompañó de elevación de la CgA en 4 (44.4%) casos, 1 de ellos antes del PSA, 4 en la misma determinación, y en 5 no se modificó (falsos negativos=63,6%).

De los 9 casos en progresión, 2 presentaban metástasis óseas que se trataron con BAC y QT; y 7 sin metástasis recibieron tratamiento con BAC. De éstos últimos en 5 casos se produjo hormonorresistencia (4 con elevación de la CgA), progresando a afectación metastásica y éxitus.

En los 18 casos no considerados en progresión, en 2 de ellos la CgA se elevó en el seguimiento y en 1 mantuvo niveles >100ng/ml. Por lo tanto en 3 pacientes la CgA hubiese indicado progresión (falsos positivos=16,7%).

V.2.5 Comportamiento de la Cromogranin A en la detección de progresión bioquímica del cáncer

Dado que la progresión bioquímica del cáncer viene definida por la elevación del PSA, el pretender que todos los pacientes elevaran así mismo la CgA no tendría ninguna utilidad clínica puesto que implicaría que ambos marcadores dan el mismo tipo de información. En este apartado valoramos el comportamiento de la CgA en el seguimiento de los 346 pacientes para valorar las discrepancias con el criterio exclusivo del PSA.

En total, 81 pacientes (23,4%) presentaron elevación de la CgA en el seguimiento. De éstos, 55 cánceres SI cumplieron el criterio bioquímico con elevación del PSA; mientras que en 26 cánceres NO cumplieron el criterio bioquímico. En la Tabla 5.1 se presentan en qué grupos se produce la elevación de la CgA y la coexistencia o no de elevación del PSA.

Considerando sólo aquellos que si cumplieron el criterio de progresión bioquímica con elevación de PSA encontramos que la CgA estuvo elevada en 55 pacientes de los 90 con este evento (61,1%). En concreto en 42 (56%) de los 75 que no presentaban metástasis; y en 13 (86,7%) de los 15 pacientes en los que junto con la progresión bioquímica se evidenciaron metástasis.

La mayor significación de ambos marcadores CgA y PSA la encontramos en aquellos pacientes cuyo primer tratamiento fue el bloqueo androgénico completo. Así se elevó la CgA en el 68% de los casos de progresión de PSA sin metástasis, y en el 82% de los que presentaron metástasis. Esta correlación es reseñable dado que la posible explicación por la que estos pacientes se han hecho hormonorresistentes radica en la diferenciación neuroendocrina del tumor, hecho que vendría reflejado por la elevación de la CgA.

La elevación de la CgA fue anterior a la elevación de PSA en 22 pacientes, lo cual supone un 24,4% de la muestra; y se elevó en la misma determinación en 33 pacientes.

No podemos concretar realmente la sensibilidad y especificidad de la CgA (si bien en los apartados anteriores hemos hecho una aproximación) dado que se desconoce si los 26 pacientes que presentaron elevación de la CgA en la última o últimas determinaciones con niveles de PSA normal (indetectable o estable), ya tenían enfermedad en progresión, pero es un hecho relevante la información señalada en cuanto a la complementariedad entre ambos marcadores e incluso la elevación precoz de la CgA.

Tabla 2.3 Comportamiento de la Cromogranin A en la detección de Progresión Bioquímica sin y con metástasis a distancia.

	PR	RT	BAC	PR+BAC	PR+RT	TOTAL
Elev. PSA progresión bioquímica	13	25	2	7	75	28
CgA elevada	7	10	2	4	42	19
CgA elevada antes que PSA	5	3	1	1	16	6
CgA elevada a la vez que PSA	2	7	1	3	26	13
Elev. PSA y metástasis	0	1	1	2	15	11
CgA elevada	--	1	1	2	13	9
CgA elevada antes que PSA	--	1	1	1	6	3
CgA elevada a la vez que PSA	--	--	--	1	7	6
Elevación CgA con PSA normal	4	11	1	2	26	8

V.2.6 Utilidad de la Cromogranin A para detectar hormonorresistencia en el seguimiento del cáncer de próstata

Como ya se indicó con anterioridad se denomina **hormonorresistencia** a la progresión de la enfermedad por elevación de marcadores tumorales en pacientes con tratamiento con bloqueo hormonal androgénico.

De los 346 pacientes de la muestra estaban con tratamiento con bloqueo androgénico completo (BAC) un total de 178 pacientes. En 114 casos el BAC fue el primer tratamiento al diagnosticarse el cáncer de próstata, en 18 se instauró de forma adyuvante tras la cirugía inicial, y en los otros 43 casos se instauró el BAC tras detectarse progresión de la enfermedad tras el primer tratamiento (cirugía, radioterapia, o ambas). En nuestra casuística 54 pacientes (30,3%) presentaron hormonorresistencia por elevación de PSA.

Tabla 2.4 Distribución de los casos de Hormonorresistencia en cada grupo de pacientes.

Grupos	PR	RT	BAC	PR+BAC	PR+RT	Total
Resistencia no	60	121	75	15	21	292
si	1	5	39	3	6	54
CgA elevada	1	4	28	2	2	37 (68,5%)

De los 54 pacientes, existió elevación de la CgA en 37 (68,5%), siendo anterior a la elevación de PSA en 13 de ellos (24,1%), y en la misma determinación en 24 pacientes. Este hecho viene a indicar la complementariedad de ambos marcadores tumorales, dado que la hormonorresistencia queda definida tanto por el componente androgénico estimado por PSA como por el componente neuroendocrino estimado por la CgA.

En los pacientes en los que el BAC fue el primer tratamiento instaurado, el tiempo medio desde la instauración del BAC hasta el desarrollo de hormonorresistencia fue de 62,12 meses (mediana = 58,83, rango = 7,23-186,77).

Este tiempo fue menor en pacientes con progresión bioquímica tras el primer tratamiento con fines curativos (cirugía y/o radioterapia). Así, el tiempo medio en aquellos pacientes con progresión bioquímica tras tratamiento radioterápico fue de 23,94 meses (mediana = 19,18, rango = 10,20-47,20); y en los que fue la cirugía con radioterapia el tiempo medio fue de 9,43 meses (mediana= 9,00, rango =3,80-13,53). Como ya se señaló previamente el único caso que se hizo hormonorresistente tras la cirugía sin radioterapia ocurrió a los 50,87 meses de iniciarse el tratamiento con BAC.

V.2.7 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

V.2.7.1 Análisis de supervivencia: Progresión bioquímica

Consideramos a continuación la relevancia en la supervivencia del comportamiento evolutivo de los marcadores tumorales PSA y CgA al detectarse progresión bioquímica del cáncer de próstata. En nuestra casuística 90 pacientes presentaron progresión bioquímica con elevación de marcadores tumorales.

Establecemos 3 grupos: pacientes con elevación sólo de PSA; pacientes con elevación precoz de la CgA y en otras determinaciones posteriores del PSA; pacientes con elevación simultánea del PSA y de la CgA.

Resultados:

Podemos estimar la media y la mediana del tiempo de supervivencia de los 90 pacientes que progresaron bioquímicamente, que fue de 5,47 y de 3,97 años respectivamente. En la Tabla 9.1 se presentan los valores para cada uno de los grupos con la consideración que en el grupo en que la CgA se elevó antes que el PSA sólo se pudo estimar la media por no alcanzarse una supervivencia acumulada menor del 50%.

En el grupo donde se produjo una elevación simultánea de ambos marcadores PSA y CgA en el momento de detectarse progresión bioquímica, la supervivencia global estimada es claramente menor que en los otros grupos (media=2,47 años; mediana= 1,81 años). Al compararlo de forma individual con el grupo con sólo elevación de PSA esta diferencia es significativa (Tarone-Ware, $\chi^2= 18,976$, $p=0.000$). También la diferencia es estadísticamente significativa al comparar con el grupo con elevación precoz de la CgA (Tarone-Ware, $\chi^2= 7,708$, $p=0.005$). Tabla 9.2.

Las curvas de supervivencia se presentan en la figura 9.1. Claramente se aprecia la diferencia entre los grupos, con la menor supervivencia señalada del grupo con elevación simultánea de CgA y PSA. Llama la atención que en el grupo con elevación precoz de la CgA se producen todos los eventos en los 90 primeros meses tras la progresión bioquímica, lo cual origina que al comparar con el grupo con elevación sólo

del PSA no existan diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de supervivencia (Tarone-Ware, $\chi^2=0,042$, $p=0,838$).

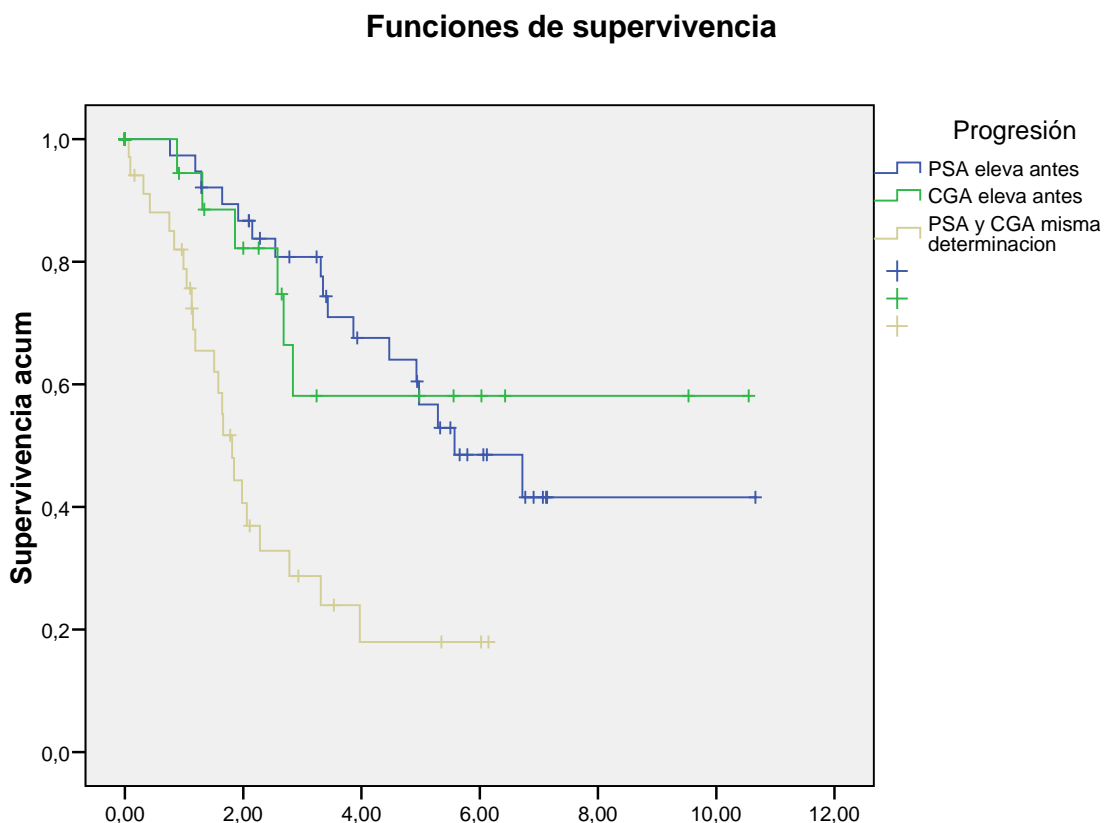
Tabla 2.5 Estimación de la media y mediana del tiempo de supervivencia en años desde la progresión bioquímica hasta el fallecimiento en función del comportamiento de la PSA y la CgA.

Progresión Bioquímica	nº casos	nº eventos (éxitus)	Media			Mediana		
			Estimación (años)	Error Típico	IC 95%	Estimación (años)	Error Típico	IC 95%
Global	90	46	5,47	0,50	4,50-6,44	3,97	0,89	2,35-5,55
Sólo PSA elevado	38	17	6,65	0,68	5,31-7,98	5,57	1,84	3,45-7,70
CgA elevación precoz	18	6	7,03	1,12	4,83-9,23	***	***	***
PSA y CgA se elevan misma determinación	34	23	2,47	0,37	1,73-3,20	1,81	0,17	1,48-2,14

Tabla 2.6 Resultados de la función de supervivencia Tarone-Ware al comparar los distintos grupos en que existió progresión bioquímica.

Grupos	Tarone-Ware		
	Chi-Cuadrado	Grados libertad	p
PSA y CgA elevados vs sólo PSA elevado	18,976	1	0,000*
PSA y CgA elevados vs CgA precoz	7,708	1	0,005*
Sólo PSA elevado vs CgA precoz	0,042	1	0,838

Figura 2.1 Curvas de Supervivencia en los distintos grupos en que existió progresión bioquímica del cáncer de próstata.



Años desde la progresión bioquímica hasta el fallecimiento por el cáncer.

V.2.7.2 Análisis de supervivencia: Hormonorresistencia

En total 178 pacientes recibieron tratamiento con BAC. 132 como tratamiento inicial del cáncer de próstata (18 inmediatamente tras la prostatectomía radical), y 46 tras progresión bioquímica de la enfermedad (11 del grupo PR, 26 del grupo RT, 9 del grupo PR+RT). De los 178 se consideró que existió hormonorresistencia en 54 pacientes.

Como en el apartado anterior, **establecemos 3 grupos:** pacientes con elevación sólo de PSA; pacientes con elevación precoz de la CgA y en otras determinaciones posteriores del PSA; pacientes con elevación simultánea del PSA y de la CgA.

Resultados:

Podemos estimar la media y la mediana del tiempo de supervivencia en todos los grupos como se presenta en la Tabla 2.7. Así de forma global en los 54 pacientes con hormonorresistencia fue de 2,10 años y 1,81 años respectivamente.

Encontramos que en ambos grupos donde se produce elevación de la CgA la supervivencia es menor que en el grupo con elevación exclusiva de PSA. Esta diferencia alcanzó significación estadística al comparar de forma individual el grupo con elevación simultánea con aquellos en que sólo elevó el PSA (Tarone-Ware, $\chi^2= 11,176$, $p=0.001$). Sin embargo, al comparar el grupo con elevación precoz de la CGA con aquellos en que sólo se elevó el PSA la diferencia en el tiempo de supervivencia se aproximó al nivel de significación pero no de forma aceptable (Tarone-Ware, $\chi^2= 3,048$, $p=0.081$). Tabla 2.8.

Las curvas de supervivencia se presentan en la figura 2.2. Claramente se aprecia la diferencia entre los grupos, con la menor supervivencia señalada en el grupo con elevación simultánea de CgA y PSA.

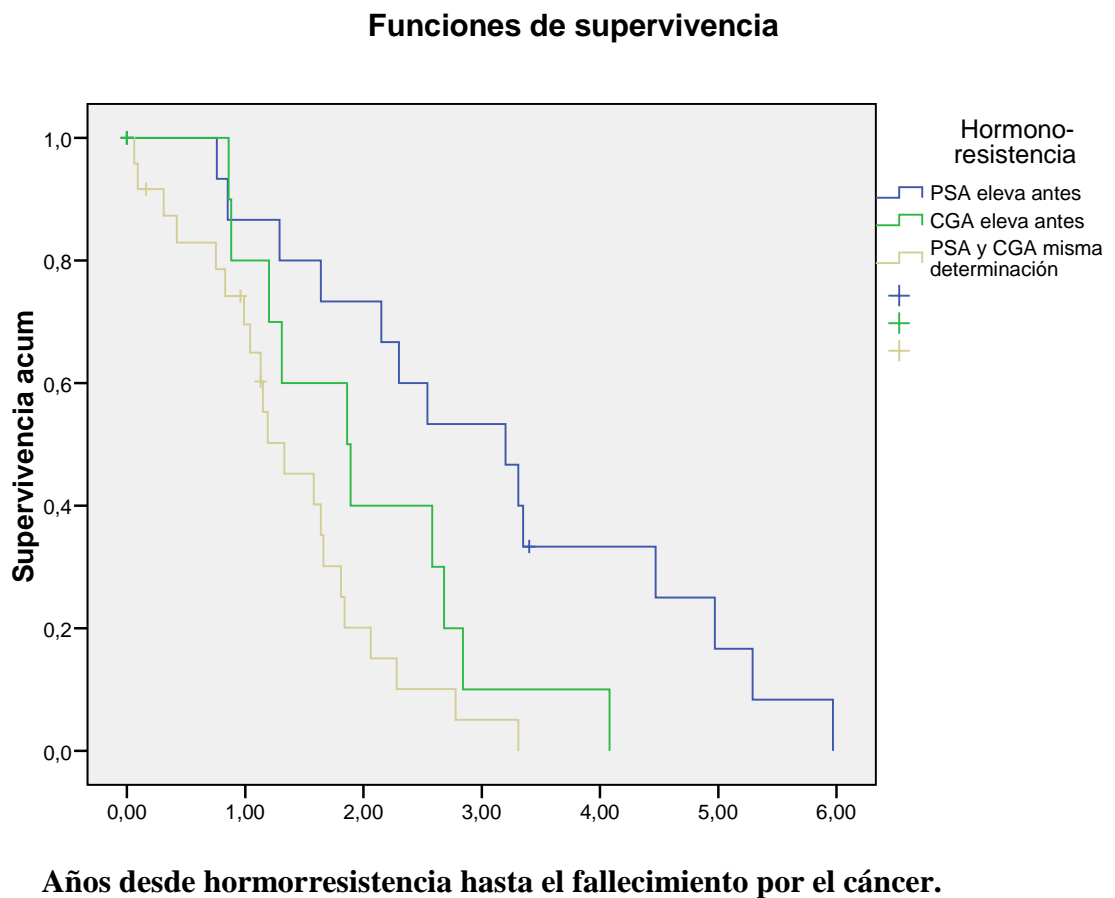
Tabla 2.7 Estimación de la media y mediana del tiempo de supervivencia en años desde la hormonorresistencia hasta el fallecimiento en función del comportamiento de la PSA y la CgA.

Hormonorresistencia	nº casos	nº eventos (éxitos)	Media			Mediana		
			Estimación (años)	Error Típico	IC 95%	Estimación (años)	Error Típico	IC 95%
Global	54	45	2,10	0,21	1,69-2,51	1,81	0,16	1,51-2,12
Sólo PSA elevado	17	10	3,15	0,44	2,28-4,02	3,20	0,65	0,96-2,76
CgA elevación precoz	13	10	2,02	0,33	1,38-2,66	1,86	0,46	0,96-2,76
PSA y CgA se elevan misma determinación	24	21	1,39	0,18	1,04-1,74	1,81	0,16	1,51-2,12

Tabla 2.8 Resultados de la función de supervivencia Tarone-Ware al comparar los distintos grupos en que existió hormonorresistencia.

Tarone-Ware			
Grupos	Chi-Cuadrado	Grados libertad	p
PSA y CgA elevados vs Sólo PSA elevado	11,176	1	0,001*
PSA y CgA elevados vs CgA precoz	2,623	1	0,081
Sólo PSA elevado vs CgA precoz	2,623	1	0,105

Figura 2.2 Curvas de Supervivencia en los distintos grupos en que existió hormonorresistencia.



V.3 LA CROMOGRANIN A COMO FACTOR PRONOSTICO: ANALISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE CON OTRAS VARIABLES DIAGNOSTICAS

En este capítulo analizamos las variables al diagnóstico recogidas en 125 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata sin afectación metastásica en el periodo de 2001 a 2004, y aquellos diagnosticados de HBP en ese periodo se diagnosticaron de cáncer hasta el año 2006. Todos los pacientes debían tener seguimiento en nuestro laboratorio hasta final de 2011.

Los eventos recogidos en el seguimiento fueron: progresión bioquímica (20 casos), hormonorresistencia (7 casos), metástasis (7 casos), y fallecimiento por causa oncológica (6 casos). Debido a que los eventos no fueron muchos, no se hizo separación entre las distintas modalidades de tratamiento y se prefirió hacer un análisis en conjunto de los datos, salvo en el análisis de hormonorresistencia en que sólo se incluyeron los pacientes en tratamiento con deprivación androgénica (26 casos).

Basándonos en las variables que definen el estadio y el pronóstico del cáncer, analizamos la influencia en cada uno de los eventos recogidos de las variables siguientes: PSA al diagnóstico >10ng/ml, PSA al diagnóstico >20ng/ml, tamaño tumoral T (órgano confinado o con extensión extraprostática), afectación ganglionar N, grado de diferenciación, y un valor de CgA >100ng/ml.

V.3.1 Progresión Bioquímica del cáncer de próstata

En el análisis univariante alcanzaron significación estadística las variables PSA al diagnóstico >20ng/ml, la existencia de afectación ganglionar, y el grado pobre de diferenciación. Sin embargo, en el múltivariante únicamente PSA al diagnóstico >20ng/ml y la afectación ganglionar alcanzaron significación estadística.

Tabla 3.1. Análisis univariante y multivariante de variables al diagnóstico que influyen en la Progresión Bioquímica del cáncer.

Progresión Bioquímica	Univariante			Multivariante		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
PSA ≥ 10 - ≤ 20 ng/ml	1,112	0,617-2,003	0,724			
PSA >20ng/ml	2,342	1,549-3,541	0,000*	2,124	1,390-3,247	0,001*
CgA>100ng/ml	0,377	0,109-1,304	0,124			
Tumor NO órgano confinado	1,774	0,857-3,671	0,122			
Afectación Ganglionar	4,81	1,942-11,913	0,001*	3,198	1,264-8,089	0,014*
Moderadamente Diferenciado	1,119	0,688-1,820	0,652			
Pobremente Diferenciado	2,01	1,135-3,558	0,017*	1,587	0,883-2,852	0,122

V.3.2 Hormonorresistencia

En el análisis univariante alcanzaron significación estadística las variables PSA al diagnóstico >20ng/ml, Tumor con extensión extraprostática, la existencia de afectación ganglionar, y el grado pobre de diferenciación.

Sin embargo, en el múltivariante únicamente PSA al diagnóstico >20ng/ml, tumor con extensión extraprostática y el grado pobre de diferenciación alcanzaron significación estadística.

Tabla 3.2. Análisis univariante y multivariante de variables al diagnóstico que influyen en la Hormonorresistencia.

Hormonorresistencia	Univariante			Multivariante		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
PSA ≥ 10 - ≤ 20 ng/ml	2,152	0,825-5,631	0,117			
PSA >20ng/ml	3,575	2,065-6,190	0,000*	3,508	1,975-6,230	0,000*
CgA>100ng/ml	1,203	0,287-5,038	0,801			
Tumor NO órgano confinado	2,378	1,012-5,581	0,047*	3,615	1,481-8,823	0,005*
Afectación Ganglionar	5,139	1,847-14,303	0,002*	2,699	1,733-6,079	0,069
Moderadamente Diferenciado	1,71	0,905-3,230	0,098			
Pobremente Diferenciado	3,914	2,122-7,217	0,000*	3,246	1,733-6,079	0,000*

V.3.3 Metástasis a distancia

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante alcanzaron significación estadística las variables PSA al diagnóstico >20ng/ml, Tumor con extensión extraprostática, la existencia de afectación ganglionar, y el grado pobre de diferenciación.

Tabla 3.3 Análisis univariante y multivariante de variables al diagnóstico que influyen en la aparición de metástasis a distancia.

Metástasis a Distancia	Univariante			Multivariante		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
PSA \geq 10- \leq 20ng/ml	2,337	0,833-6,558	0,107			
PSA >20ng/ml	3,719	2,065-6,699	0,000*	3,625	1,949-6,740	0,000*
CgA>100ng/ml	1,214	0,290-5,082	0,791			
Tumor NO órgano confinado	2,567	1,090-6,047	0,031*	3,842	1,568-9,417	0,003*
Afectación Ganglionar	5,676	2,033-15,845	0,001*	3,122	1,102-8,848	0,032*
Moderadamente Diferenciado	1,695	1,862-3,334	0,126			
Pobremente Diferenciado	3,783	1,962-7,293	0,000*	2,932	1,419-5,760	0,002*

V.3.4 Fallecimiento por cáncer de próstata

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante alcanzaron significación estadística las variables PSA al diagnóstico >20ng/ml, tumor con extensión extraprostática, la existencia de afectación ganglionar, y el grado pobre de diferenciación.

Tabla 3.4. Análisis univariante y multivariante de variables al diagnóstico que influyen en el Exitus.

Exitus por el cáncer	Univariante			Multivariante		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
PSA \geq 10- \leq 20ng/ml	2,289	0,816-6,426	0,116			
PSA >20ng/ml	3,379	1,869-6,111	0,000*	3,400	1,813-6,377	0,000*
CgA>100ng/ml	1,281	0,283-5,806	0,748			
Tumor NO órgano confinado	2,636	1,114-6,236	0,027*	3,923	1,563-9,845	0,004*
Afectación Ganglionar	4,875	1,746-13,614	0,003*	2,983	1,051-8,465	0,040*
Moderadamente Diferenciado	1,480	0,740-2,959	0,268			
Pobremente Diferenciado	3,757	1,945-7,257	0,000*	3,147	1,603-6,180	0,001*

V.4. FACTOR PRONOSTICO DE LAS VARIABLES CLASICAS. INFLUENCIA EN LA MORTALIDAD RELACIONADA CON EL CANCER

V.4.1 En función del estadio inicial

En nuestra casuística encontramos que el Estadio Inicial es un factor pronóstico en el cáncer de próstata. El número de eventos se incrementa a medida que mayor es el estadio inicial de la enfermedad (Tabla 8.1). Así en el estadio I no hubo ningún evento con resultado de éxitus oncológico, mientras que en los estadios III y IV fallecieron el 29,4% y el 57,1% de los pacientes respectivamente.

Tabla 4.1 Eventos registrados en función del estadio inicial del cáncer de próstata.

	Progresión Bioquímica	Hormonorr esistencia	Metástasis a Distancia	Fallecimiento Oncológico	Todos
Estadio I	8 (18,2%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	44
Estadio IIA	14 (15,4%)	5 (5,5%)	4 (4,4%)	4 (4,4%)	91
Estadio IIB	57 (30,5%)	39 (20,9%)	34 (18,2%)	33 (17,6%)	17
Estadio III	6 (35,3%)	5 (29,4%)	5 (29,4%)	5 (29,4%)	17
Estadio IV	5 (71,4%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)	4 (57,1%)	7
Todos	90 (26,0%)	54 (15,6%)	47 (13,6%)	46 (13,3%)	346

En el análisis estadístico mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer encontramos que esta variación de la supervivencia entre los estadios es estadísticamente significativa, Log Rank (Mantel-Cox) $\chi^2=26,781$, $gl=4$, $p=0,000$. En la Figura 4.1 se presentan las curvas de supervivencia para el evento fallecimiento por causa oncológica para cada uno de los estadios.

Podemos señalar que en los pacientes estudiados con un estadio I la supervivencia fue del 100% a los 15 años, y que se redujo a un 43% en el estadio IV. La media de supervivencia en el estadio IIA superó los 16 años, en el IIB fue de 14,4 años, y que en los estadios superiores III y IV superó los 10 años, siendo la mediana en el estadio IV de 10,9 años (Tabla. 8.2).

Además se ha realizado una comparación de la supervivencia entre los distintos estadios. (Tabla 8.3). En base a ello, podemos concluir que de forma independiente los

estadios IIB, III y IV muestran estadísticamente peor supervivencia que el I y el IIA ($p < 0,05$). El estadio IV también muestra peor supervivencia estadísticamente significativa que el IIB ($p < 0,05$). Sin embargo la comparación entre el estadio IIA y el I, el III y el IIB, y entre el estadio IV y el III no alcanzó significación estadística.

En el análisis de supervivencia hay que reseñar que únicamente en el estadio IV se alcanza el fallecimiento del 50% de los casos, por lo que aunque se pueden estimar las medias del tiempo de supervivencia únicamente en este estadio se calculan las medianas.

Figura 4.1 Curvas de Supervivencia en función del estadio inicial del cáncer de próstata.

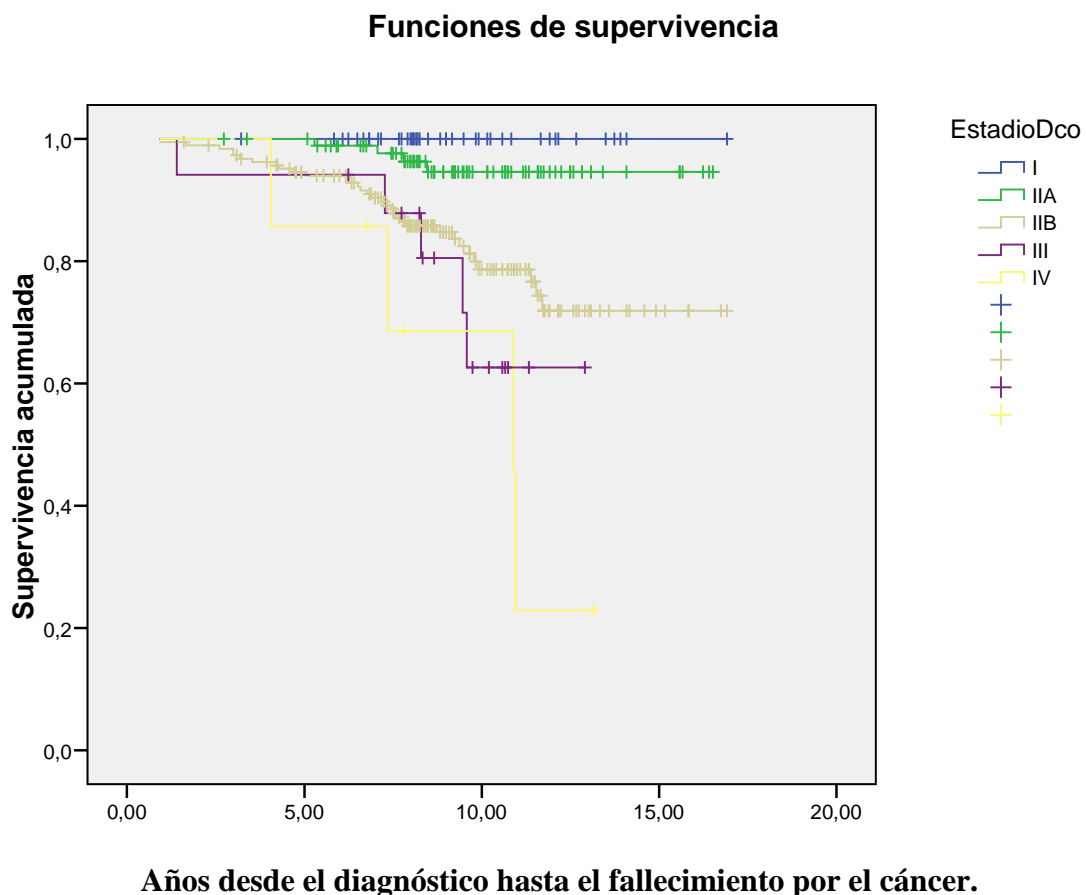


Tabla 4.2 Estimación de la media del tiempo de supervivencia en años desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

Estadio Tumoral	Estimación años	Error Típico	IC 95%
Estadio I	***	***	***
Estadio IIA	16,02	0,244	[15,54-16,50]
Estadio IIB	14,4	0,398	[13,62-15,17]
Estadio III	10,93	0,792	[9,38-12,49]
Estadio IV ^a	9,83	1,188	[7,51-12,17]

a- La estimación de la mediana del tiempo de supervivencia fue de 10,89 años, IC 95% [7,430-14,350].

Tabla 4.3 Resultados de la función de supervivencia Tarone-Ware al comparar los distintos estadios entre sí.

Exitus	Tarone-Ware	
	Chi-Cuadrado	p
Estadio IIA vs Estadio I	1,762	0,184
Estadio IIB vs Estadio I	7,841	0,005*
Estadio III vs Estadio I	10,420	0,001*
Estadio IV vs Estadio I	20,577	0,000*
Estadio IIB vs Estadio IIA	8,962	0,003*
Estadio III vs Estadio IIA	9,084	0,003*
Estadio IV vs Estadio IIA	19,699	0,000*
Estadio III vs Estadio IIB	0,608	0,436
Estadio IV vs Estadio IIB	3,645	0,046*
Estadio IV vs Estadio III	0,427	0,584

*la significación estadística se alcanza con niveles de $p < 0,05$.

V.4.2 Niveles de PSA al diagnóstico en 3 grupos: PSA<10ng/ml, PSA>10 y < 20ng/ml, PSA>20 ng/ml

El nivel de PSA al diagnóstico condiciona una variación en la supervivencia de los pacientes, si bien en todos ellos con una media del tiempo de supervivencia superior a los 10 años. (Tabla 4.4)

De forma esperada a lo obtenido en el análisis multivariante, al considerar los niveles de PSA al diagnóstico, el presentar niveles elevados de PSA >20ng/ml tiene un

claro efecto negativo en la supervivencia con un grado de significación estadístico tanto al comparar con el grupo con PSA<10 ng/ml (Log Rank, $\chi^2=16,729$, gl=1, p=0,000); como con el grupo PSA de 10 a 20 ng/ml (Log Rank, $\chi^2=7,995$, gl=1, p=0,005).

Al comparar entre sí los pacientes con PSA<10 ng/ml y aquellos con PSA entre 10 y 20 ng/ml, el gráfico muestra mayor supervivencia cuanto menor PSA, sin embargo NO alcanza significación estadística (Log Rank, $\chi^2=2,597$, gl=1, p=0,107). (Tabla 4.5)

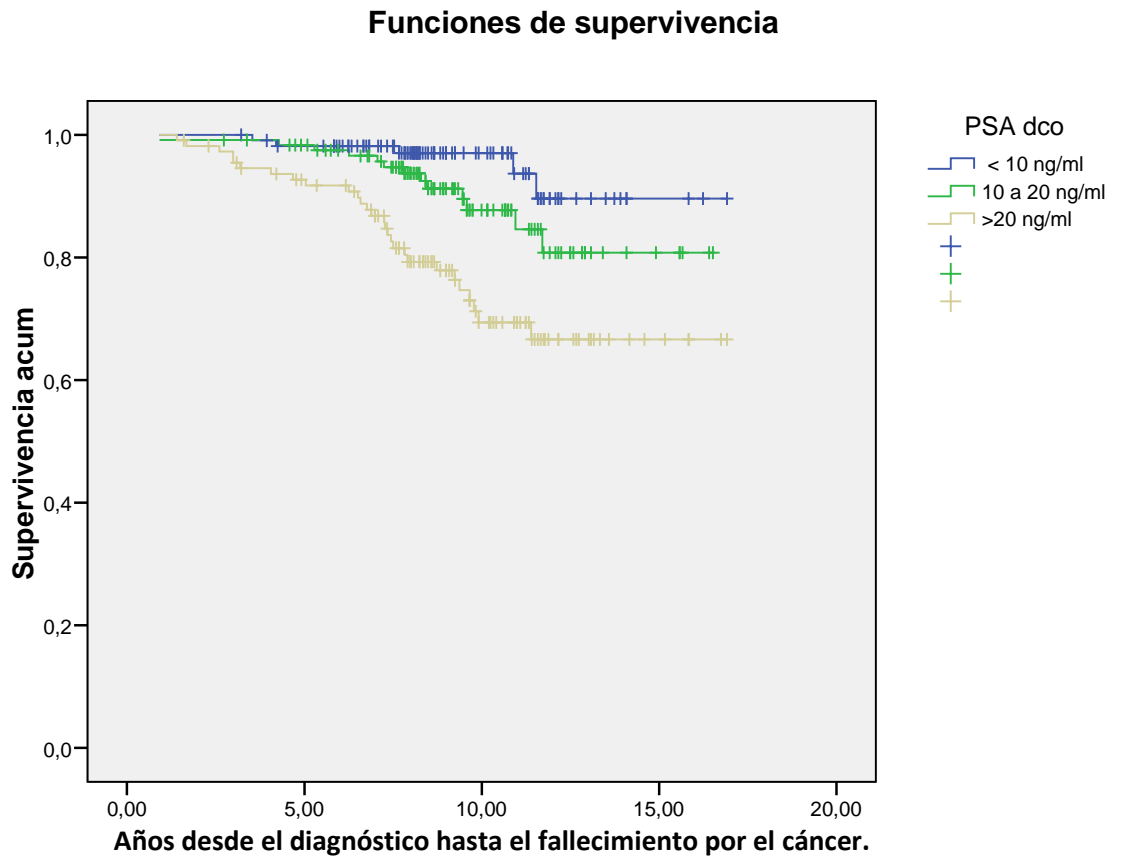
Tabla 4.4 Estimación de la media del tiempo de supervivencia en años desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

Niveles de PSA al dco	nº casos	nº eventos (éxitus)	Media del Tiempo de Supervivencia		
			Estimación (años)	Error Típico	IC 95%
PSA <10ng/ml	112	5	16,15	0,34	15,48-16,82
PSA de 10 a 20ng/ml	122	13	15,03	0,40	14,26-15,81
PSA > 20 ng/ml	112	28	13,68	0,52	12,65-14,70

Tabla 4.5 Resultados de la función de supervivencia Log Rank (Mantel-Cox) al comparar los distintos estadios entre sí.

	Log Rank		
	Chi-Cuadrado	Grados libertad	p
Todos	19,682	2	0,000*
PSA < 10 vs PSA de 10 a 20	2,597	1	0,107
PSA < 10 vs PSA > 20	16,729	1	0,000*
PSA de 10 a 20 vs PSA > 20	7,000	1	0,000*

Figura 4.2 Curvas de Supervivencia en función de los niveles de PSA al diagnóstico.



V.4.3 Grado de diferenciación tumoral: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado

El grado de diferenciación tumoral influye en la supervivencia, de manera que a mayor grado de indiferenciación menor es la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata. El tiempo medio estimado de supervivencia fue de 11,6 años en los pobremente diferenciados pudiéndose estimar también en este grupo la mediana (50% de eventos) en 9,91 años con un IC 95% [8,81-10,99]. En los grupos pobre y moderadamente diferenciado la media estimada superó los 15 años. Tabla 4.6.

La diferencia en la supervivencia fue significativa entre el grupo con pobre diferenciación tumoral y el bien diferenciado (Log Rank, $x^2=18,948$, $gl=1$, $p=0,000$), y entre el pobremente diferenciado y el moderadamente diferenciado (Log Rank, $x^2=7,520$, $gl=1$, $p=0,006$). Sin embargo, no existieron diferencias en cuanto a

supervivencia entre los tumores bien diferenciados y aquellos moderadamente diferenciados (Log Rank, $\chi^2=1,252$, gl=1, $p=0,236$). Tabla 4.7

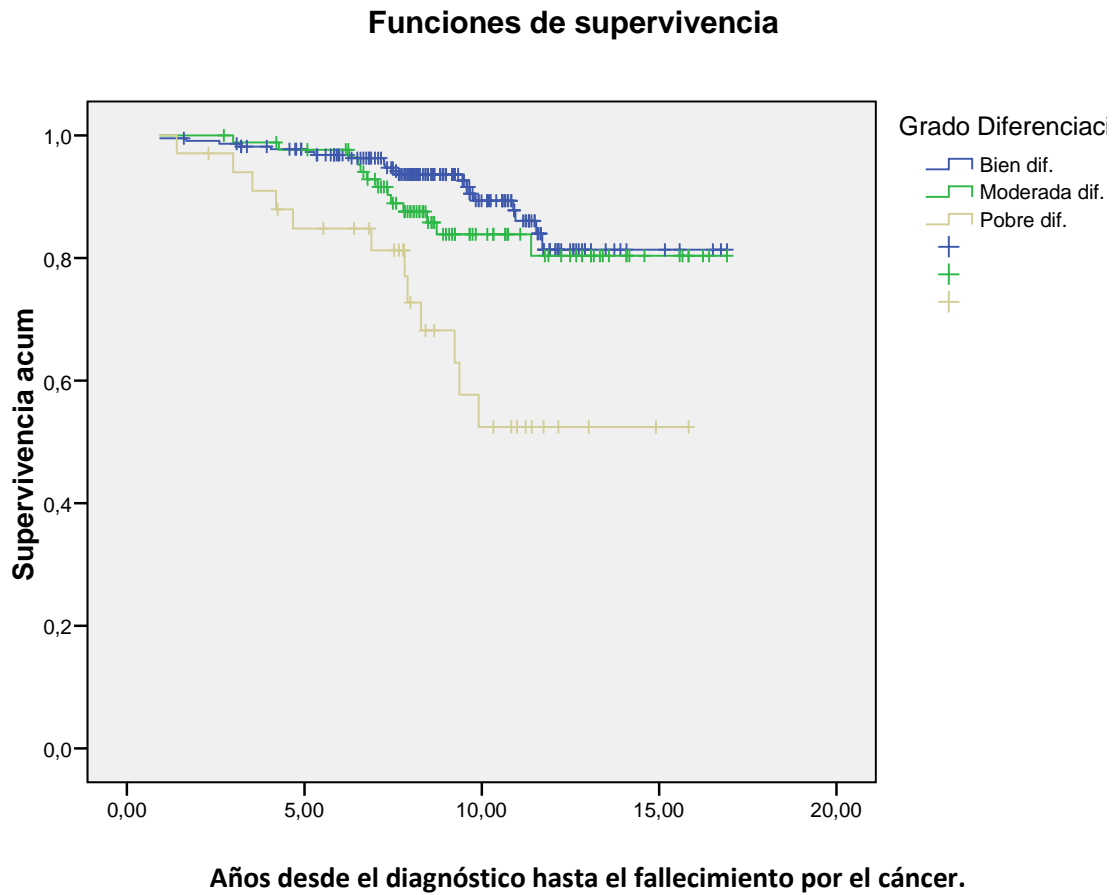
Tabla 4.6 Estimación de la media del tiempo de supervivencia en años desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

			Media del Tiempo de Supervivencia		
Grado Diferenciación	nº casos	nº eventos (éxitus)	Estimación (años)	Error Típico	IC 95%
Bien	224	21	15,41	0,32	14,78-16,04
Moderado	88	13	15,10	0,46	14,19-16,01
Pobre	34	12	11,60	0,93	9,78-13,43

Tabla 4.7 Resultados de la función de supervivencia Log Rank (Mantel-Cox) al comparar los distintos grupos de diferenciación tumoral.

Log Rank			
	Chi-Cuadrado	Grados libertad	p
Todos	18,998	2	0,000*
Bien Dif. vs Moderado Dif.	1,252	1	0,263
Bien Dif. vs Pobre Dif.	18,948	1	0,000*
Moderado Dif. vs Pobre Dif.	7,520	1	0,006*

Figura 4.3 Curvas de Supervivencia en función del grado de diferenciación tumoral



V.4.4 Tamaño tumoral: órgano confinado (cT1-T2,pT2) o con extensión extraprostática

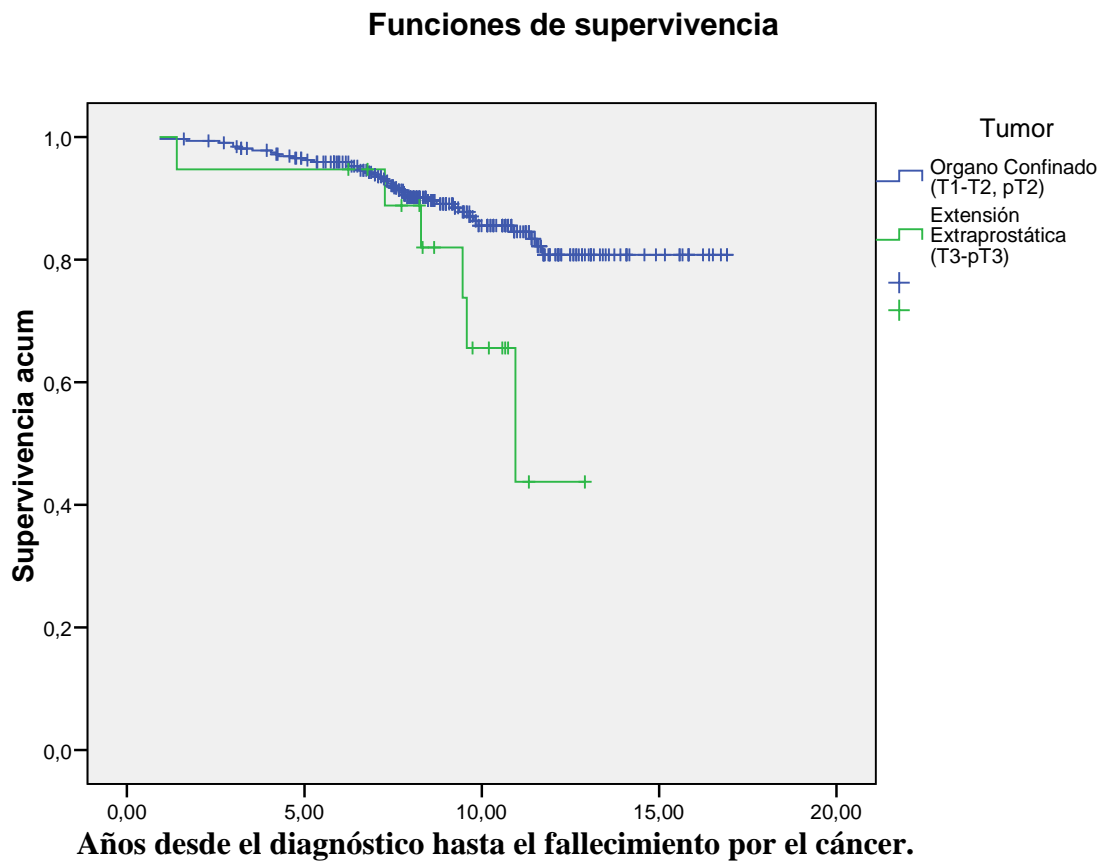
El tamaño tumoral diferenciando entre tumores confinados en la próstata o con extensión extraprostática tiene influencia en la supervivencia relacionada con el cáncer. La media estimada para los tumores órgano confinados supera los 15 años, frente a los 10,67 de los tumores con afectación extraprostática. Tabla 4.8.

Esta diferencia en la supervivencia fue estadísticamente significativa (Log Rank, $\chi^2=8,285$, $gl=1$, $p=0,022$).

Tabla 4.8 Estimación de la media del tiempo de supervivencia en años desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

Tamaño Tumor	nº casos	nº eventos (éxitus)	Media del Tiempo de Supervivencia		
			Estimación (años)	Error Típico	IC 95%
Órgano Confinado	327	40	15,19	0,26	14,69-15,70
Extensión Extraprostática	19	6	10,67	0,75	9,20-12,14

Figura 4.4 Curvas de Supervivencia en función del tamaño tumoral.



V.4.5 Afectación ganglionar metastásica

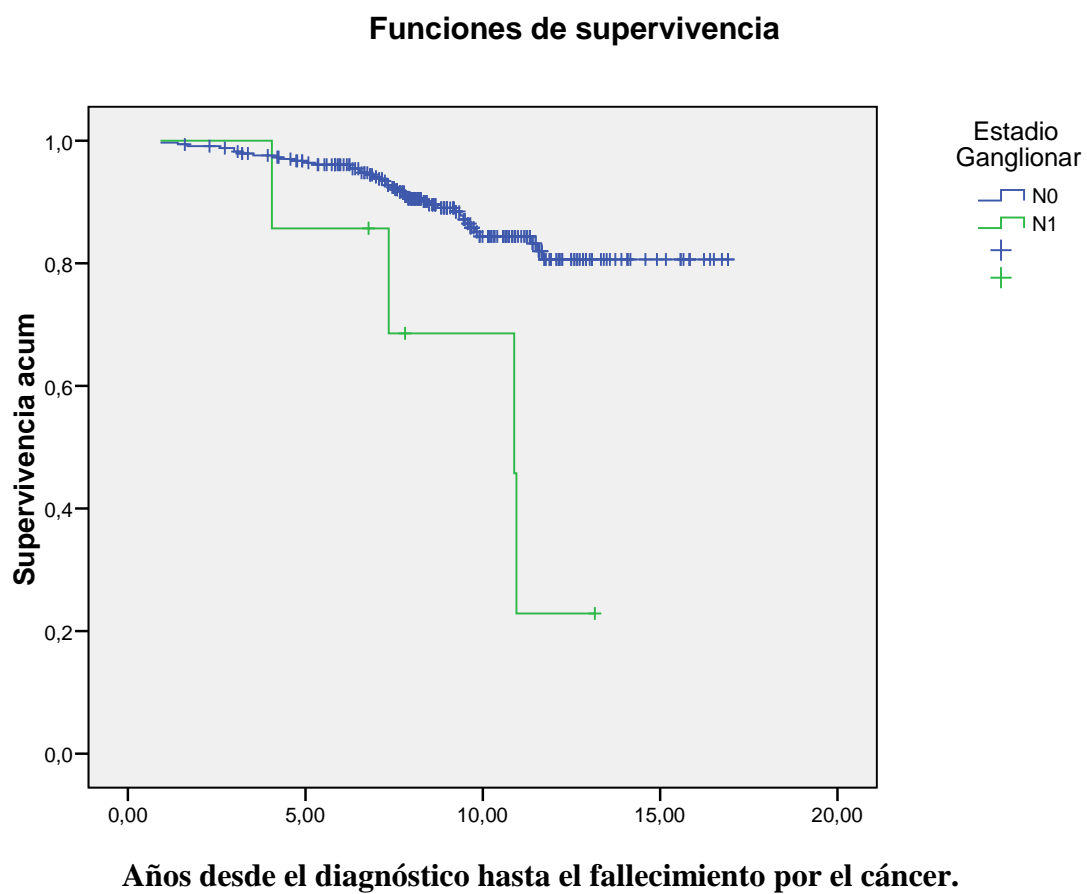
En nuestra casuística únicamente 7 pacientes presentaron afectación metastásica a nivel de los ganglios regionales. Sin embargo, este hecho condicionó de forma relevante una disminución en la supervivencia (Log Rank, $\chi^2=11,242$, $gl=1$, $p=0,001$).

El tiempo medio estimado de supervivencia fue de 9,9 años en los pacientes con afectación ganglionar, pudiéndose estimar también en este grupo la mediana (50% de eventos) en 10,89 años con un IC 95% [7,43-14,35]. El tiempo medio estimado de supervivencia fue superior a los 15 años en los pacientes sin afectación ganglionar.

Tabla 4.9 Estimación de la media del tiempo de supervivencia en años desde el diagnóstico hasta el fallecimiento en función de la existencia de afectación ganglionar.

Afectación Ganglionar	nº casos	nº eventos (éxitus)	Media del Tiempo de Supervivencia		
			Estimación (años)	Error Típico	IC 95%
N0	339	42	15,17	0,26	14,67-15,67
N1	7	4	9,84	1,19	7,52-12,17

Figura 4.5 Curvas de Supervivencia en función de la existencia de afectación ganglionar.



VI. DISCUSSION

VI.1 Casuística y población estudiada

Se trata de un estudio prospectivo en que se valoraron todos los varones remitidos desde el año 2001 a 2004 para la determinación de marcadores prostáticos, en total fueron 1509 varones.

Fueron criterios de exclusión: todos aquellos pacientes sin historia en el Servicio de Urología (307 casos), presencia de otros cánceres previos o detectados en el seguimiento de los pacientes (99 casos, siendo los más frecuentes de vejiga y cánceres hematológicos), existencia de patología múltiple asociada (52 casos, sobre todo eran pacientes en insuficiencia renal o con patología endocrina), la existencia de metástasis óseas o viscerales en el momento del diagnóstico (43 casos), y pacientes con cáncer de próstata diagnosticados con anterioridad al año 1995 (41 casos).

Estos criterios de exclusión se diseñaron teniendo en consideración diversas características de la Cromogranin A (CgA) sérica que pudieran falsear nuestros resultados y que enumeramos:

- 1- La CgA es un marcador sérico que no solamente se eleva en el cáncer de próstata sino que puede representar el grado de diferenciación neuroendocrina de otros tumores. Así, se puede encontrar elevada en feocromocitomas [*Rao F y cols, 2002*], cáncer medular de tiroides [*Guinat L y cols, 2001*], cáncer de pulmón de células pequeñas [*Lamy PJ y cols, 2000*] y sobre todo tiene su mayor aplicación en tumores carcinoides y gastroenteropancreáticos [*Schürmann G y cols, 1992*].
- 2- La CgA también puede verse modificada en pacientes con insuficiencia renal [*Tramonti G y cols, 2001*], y en enfermedades metabólicas y endocrinas como el hiperparatiroidismo [*Bergenfelz A y cols, 2000*], adenomas hipofisarios [*Kimura N y cols, 1997*], o enfermedades endocrinas múltiples [*Perachi M y cols, 2003*].
- 3- Finalmente, determinados fármacos como los inhibidores de la bomba de protones puede ocasionar elevación de la CgA, sin embargo no nos pareció criterio de exclusión salvo patología gástrica asociada tipo gastritis crónica o úlcera gástrica [*Sanduleanu S y cols, 2001*].

• Criterios de selección de los pacientes para valorar la utilidad de la CgA en el momento del diagnóstico

Para valorar la utilidad de la CgA en el momento del diagnóstico se incluyeron pacientes vistos en la consulta de Urología sin ningún tratamiento prostático previo a la determinación de los marcadores tumorales. Esta premisa vino condicionada para evitar cualquier posible interacción de los fármacos con los valores de los marcadores tumorales obtenidos.

También se excluyeron los pacientes que consultaron o que fueran diagnosticados de proceso inflamatorio tipo prostatitis o infecciones del tracto urinario inferior. Estos cuadros, que cursan con frecuencia de forma asintomática [*Hoekx L y cols, 1998*] conllevan en la mayoría de las ocasiones elevaciones del antígeno prostático específico total y libre [*Morote J y cols, 2000*], que suelen ser reversibles al solucionarse el proceso [*Nickel JC y cols, 1999*]. Además de estas situaciones se excluyeron pacientes con retención aguda de orina o que utilizaran sonda vesical de forma permanente por el riesgo de asociar infecciones o incluso deterioro de la función renal, que como hemos señalado puede originar alteración de los niveles de la CgA.

Es de reseñar que en este periodo entre 2001-2004, la biopsia transrectal ecodirigida era el método de elección para el diagnóstico histopatológico, utilizando la técnica de Hodge de 6 biopsias o cilindros, si bien un porcentaje significativo (el 13,1% de los cánceres; y el 18,4% de las hiperplasias benignas) se diagnosticaron por punción aspirativa con aguja fina (paaf). Para evitar cualquier interferencia que pudiera resultar de utilizar la técnica paaf que presenta una peor sensibilidad que la biopsia [*Engelstein D y cols, 1994*], se descartaron aquellos pacientes que en el seguimiento hasta finales del año 2006 evolucionaron a cáncer de próstata. También se incluyeron 76 pacientes que sin confirmación histopatológica en el seguimiento hasta el año 2011 no malignizaron.

En la actualidad el diagnóstico histopatológico se realiza por biopsia transrectal con toma de al menos 10 ó 12 cilindros y con profilaxis antibiótica con quinolonas [*Eichler K y cols, 2006*].

En total fueron 286 pacientes que cumplieron los criterios referidos, 107 cánceres de próstata y 179 con hiperplasia benigna.

- **Criterios de selección de selección de los pacientes para valorar la utilidad de la CgA en el seguimiento del cáncer de próstata**

Con el objeto de valorar la utilidad de la CgA en el seguimiento del cáncer de próstata se incluyeron sólo aquellos pacientes que diagnosticados en los años 2001-2004 hubiesen tenido el seguimiento con determinación de los marcadores tumorales prostáticos por radioinmunoanálisis en el Servicio de Medicina Nuclear hasta el año 2011, o bien hasta el fallecimiento del paciente (por causa oncológica o no oncológica).

Se incorporaron también aquellos pacientes que si bien fueron diagnosticados de HBP entre los años 2001-2004, en los controles hasta finales de 2006 son diagnosticados de cáncer de próstata. Dadas las características evolutivas del cáncer de próstata, con una larga supervivencia >80% a los 5 años tanto en pacientes con cáncer localizado como con cáncer avanzado sin afectación metastásica [Coleman PM y cols, 2003] también se incluyeron pacientes diagnosticados en el periodo anterior 1995-2000 con la peculiaridad de tener la determinación de PSA en el momento del diagnóstico realizada en nuestro laboratorio. En estos pacientes también el seguimiento se realizó hasta el fallecimiento o finales de 2011 en nuestro laboratorio.

En este momento de la Tesis Doctoral nos gustaría dar una explicación al respecto de la determinación de hormonas y marcadores tumorales, incluidos los prostáticos, en el Área de Salud de Salamanca. Hasta aproximadamente el año 2006, todas las extracciones de pacientes vistos en las consultas del Hospital Universitario de Salamanca se realizaban en el mismo Hospital, y las extracciones para determinaciones hormonales o de marcadores prostáticos por radioinmunoanálisis se realizaban directamente en nuestro Servicio. Sin embargo, a partir de esa fecha las extracciones pasan a realizarse en los Centros de Salud de Atención Primaria, y de ahí se derivaban al correspondiente laboratorio, General o al de Medicina Nuclear. Esto condicionaba, al menos en nuestro servicio, la pérdida de numerosas extracciones o que el material llegara en condiciones no óptimas para su determinación al no conservarse las muestras en las condiciones adecuadas. Por ello, en esta Tesis sólo se presentan los resultados de las extracciones realizadas directamente en el Servicio de Medicina Nuclear y se incluyen sólo pacientes con cáncer de próstata que por indicación de su urológo y con el volante específico de Medicina Nuclear se trasladaron al Hospital para hacer el correspondiente análisis.

En base a lo señalado, en este apartado se evaluaron 346 pacientes con cáncer de próstata (215 diagnosticados entre 2001-2006, y 131 con diagnóstico entre 1995-2000).

El diagnóstico histopatológico en este grupo de pacientes fue por biopsia transrectal ecoguiada en 298 (86,1%), y en 48 (13,8%) por paaf.

• Criterios de selección de los pacientes para valorar la utilidad de la CgA como factor pronóstico

Para conocer el valor pronóstico de la CgA sérica determinada en el momento del diagnóstico se incluyeron los pacientes que cumpliendo los criterios señalados previamente (diagnóstico de cáncer entre 2001-2004, diagnóstico de cáncer hasta 2006 tras seguimiento por HBP, y seguimiento con determinaciones de marcadores prostáticos en nuestro laboratorio hasta el fallecimiento o finales de 2011) tuviesen la determinación diagnóstica de marcadores prostáticos en nuestro laboratorio.

En total fueron 125 pacientes, y el diagnóstico histopatológico fue por biopsia transrectal en 112 (89,7%) y por paaf en 13 (10,4%). Queda reflejado que en esos años la tendencia a hacer el diagnóstico de cáncer ya era por biopsia (como en la actualidad) dejando relegado cada vez más la utilización de la paaf.

En este apartado se realiza un análisis univariante y multivariante para valorar los hazard ratio y el valor de significación de cada una de las variables diagnósticas en relación con los eventos oncológicos detectados como se señala más adelante en la discusión.

• Criterios de selección de los pacientes para valorar el pronóstico en la supervivencia relacionada con el cáncer

En base a los resultados poco útiles de la CgA sérica al diagnóstico como factor pronóstico y que nos permite rechazar una de las hipótesis del trabajo (como se comenta en un apartado próximo), para conocer el valor pronóstico de las otras variables diagnósticas en la supervivencia relacionada con el cáncer hemos utilizado los 346 cánceres de próstata que se incluyen en el capítulo de seguimiento.

Al realizar el análisis univariante y multivariante se obtuvieron resultados equiparables a los obtenidos con los 125 pacientes con CgA al diagnóstico, por lo que se

decide presentar en su lugar un análisis de supervivencia considerando como evento determinante la supervivencia relacionada con el cáncer.

VI.2 Método: Historia clínica inicial y seguimiento evolutivo de los pacientes

Las Historias Clínicas de los pacientes se revisaron en formato papel en varios momentos del desarrollo de esta Tesis Doctoral.

Inicialmente, gracias a los datos aportados en los volantes de solicitud de los marcadores prostáticos, de los 1509 pacientes con determinaciones de marcadores prostáticos del año 2001-2004 se descartaron para el estudio 50 casos con cáncer no prostático, 43 casos con otras patologías, y 22 casos con diagnóstico previo a 1995.

La primera revisión se hizo sobre 1394 pacientes de forma paulatina entre mediados del año 2001 a mediados del 2005 según se iban incorporando nuevos pacientes hasta el año 2004. No se encontró historia del Servicio de Urología en 307 casos, en 44 casos se asociaron otros cánceres, patología múltiple en 9, y diagnóstico previo a 1995 en 19 casos. Por lo tanto la primera recogida de datos se realizó sobre 1087 pacientes a partir de los cuales según los criterios de selección anteriormente señalados se ha desarrollado esta Tesis.

En el primer análisis realizado con sólo las determinaciones de seguimiento del año 2001 en pacientes diagnosticados en el período 1995-2000, y que presentamos en el XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Nuclear en Sevilla, no encontramos correlación entre los niveles de CgA y PSA [*Ruano R y cols, 2002*], lo cual nos corroboraba lo planteado por otros autores en publicaciones de esos años [*Berruti A y cols, 2001*], [*Isshiki S y cols, 2002*].

En un segundo momento, a finales del año 2005, analizamos los datos del grupo de diagnóstico de cáncer del año 2001-2004, cuyos resultados presentamos en el XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Nuclear en Granada [*Ruano R y cols, 2006*], y en el XIX Congreso Anual de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear [*Ruano R y cols, 2006*], y donde la CgA no alcanzó sensibilidad suficiente para discriminar entre pacientes con cáncer de próstata de hiperplasia benigna. Nuestros datos se asemejaban a lo publicado por otros autores que aseveraban que la CgA no tenía utilidad para discriminar cáncer [*Marszalek M y cols, 2005*], si bien otros mantenían que podía ser un marcador útil incluso como factor pronóstico de mayor agresividad tumoral [*Stenman UH y cols, 2005*].

En este momento se decide revisar los datos de aquellos pacientes con HBP que en el seguimiento de los marcadores tumorales detectamos sobre todo una caída del valor del PSA no justificable salvo por algún tipo de terapia sobre la próstata, o bien ya se indicaba esta situación (cirugía, radioterapia o bloqueo hormonal) en el volante de solicitud. El objetivo fue aumentar nuestra casuística de casos de cáncer de próstata de nuevo diagnóstico. Sin embargo, al ser pacientes que habían tenido tratamiento sintomático de la clínica obstructiva se han descartado para el capítulo de uso de la CgA con fines diagnóstico de esta tesis.

En un tercer análisis realizado en Junio del año 2008 para detectar los posibles eventos acontecidos, lo que suponía un seguimiento medio de los pacientes de 6,7 años, los resultados preliminares obtenidos no permitían alcanzar conclusiones significativas acerca del uso de la CgA en el seguimiento del cáncer, si bien se insinuaba que existía un grupo de pacientes con elevación de la CgA simultánea al PSA y que un grupo de ellos lo hacían antes que el PSA. Sin embargo, no sabíamos su relevancia.

Finalmente, ante el posible cese de la actividad del Laboratorio de Medicina Nuclear, que se presumía al consumarse la jubilación de los dos químicos nucleares responsables del mismo, se decide acabar el seguimiento en Diciembre de 2011 y realizar el análisis de los datos que se presentan en el capítulo de seguimiento y análisis del factor pronóstico de las variables diagnósticas. El seguimiento medio de los pacientes ha sido de 10,2 años. Las historias clínicas se revisaron entre el año 2012 y mediados del 2013, y el análisis estadístico definitivo se completó en Abril de 2014.

VI.3 Diagnóstico histopatológico del cáncer de próstata

El diagnóstico histopatológico de todos los cánceres de nuestra muestra fue adenocarcinoma que es el tipo de tumor prostático más frecuente. Como ya se ha mencionado en el 86% de los casos se realizó el diagnóstico por biopsia prostática, que es superior a la punción con aguja fina en cuanto a detección del cáncer [*Prabhu GG y cols, 1994*].

La recomendación general en las guías de práctica clínica de diagnóstico de cáncer de próstata es hacer la biopsia transrectal ecoguiada, realizando de 10-12 tomas o cilindros [*NCCN, 2014*]. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada mayores de 75 años, con niveles de PSA superiores a 30ng/ml o con un tacto rectal muy sospechoso y PSA>20ng/ml, la probabilidad de cáncer es muy elevada y pudiera ser no necesaria la

biopsia. La paaf es una técnica sencilla, rápida, que no requiere profilaxis antibiótica, con buena tolerancia y baja tasa de complicaciones, por lo que son precisamente los pacientes de elevada edad los que más se pueden beneficiar de su uso [Planelles Gomez J y cols, 2008].

La biopsia prostática permitió establecer el grado de diferenciación tumoral de acuerdo con los grados de Gleason (de 2 a 10) y la paaf de acuerdo a 3 grados (bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado). Siguiendo las recomendaciones de la AJCC los tumores se clasificaron en Bien Diferenciado si el Gleason ≤ 6 o grado de paaf=1; Moderadamente diferenciado si Gleason=7 o grado de paaf=2, y Pobremente diferenciado si Gleason entre 8-10 o grado de paaf=3.

VI.4 Pruebas de imagen en el diagnóstico y en el seguimiento

Las pruebas de imagen utilizadas en los pacientes de nuestra muestra para el diagnóstico de extensión del cáncer de próstata fueron la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -difosfonatos y el TAC corporal.

• Gammagrafía ósea

Se realizó en todos los pacientes en el momento del diagnóstico un estudio gammagráfico de cuerpo completo para la detección de metástasis óseas. Para nuestra casuística todos los pacientes con metástasis óseas fueron excluidos por la gran variedad de tratamientos sistémicos que pudiera recibir el paciente (bifosfonatos, bloqueo hormonal, quimioterapia) y la dificultad para su control evolutivo.

La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -difosfonatos para la detección de metástasis óseas es una técnica habitual en todos los Servicios de Medicina Nuclear desde finales de los años 70 [Lentle BC y cols, 1974]. En las guías de práctica clínica actuales [Heidenreich A y cols, 2014] se sigue recomendando su utilización para la estadificación inicial del cáncer de próstata, pudiendo evitarse su realización si los niveles de PSA son menores de 20ng/ml o no existe dolor óseo. Estas dos salvedades tampoco son recientes sino que ya en estudios en los inicios de los años 90 se hacía referencia a la posibilidad de estratificar la existencia de metástasis óseas en función de los niveles de PSA [Chybowski FM y cols, 1991], y a su mayor utilidad en pacientes con marcadores de metabolismo óseo alterados o dolores óseos.

Sin embargo, se debe tener en consideración que la media de edad de los pacientes con cáncer de próstata es cercana a los 70 años, donde la posibilidad de coexistir alteraciones o lesiones del metabolismo óseo (artrosis, aplastamientos vertebrales, osteoporosis) es elevada. En estos pacientes, un estudio en el momento del diagnóstico con independencia de los niveles de PSA o síntomas clínicos del paciente puede servir de referencia para futuras exploraciones realizadas en el seguimiento. Una de las situaciones que con relativa frecuencia ocurre en nuestro hospital es la coexistencia de una enfermedad de Paget ósea, existiendo en el área de Vitigudino una prevalencia superior al 5% [Mirón Canelo JA y cols, 1997], enfermedad que puede producir en la gammagrafía ósea un patrón similar al patrón metastásico [Smith SE y cols, 2002].

La gammagrafía ósea también es útil en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata [Slack NH y cols, 1980]. En nuestra casuística se empleó al detectarse progresión bioquímica u hormonorresistencia para la detección de metástasis óseas. Señalar que las imágenes gammagráficas planares de cuerpo completo se complementaron con estudios tomográficos o SPECT, y desde el año 2010 con estudios SPECT-TAC (con un TAC de baja intensidad, no diagnóstico, para corrección de atenuación y localización de las lesiones gammagráficas). Las imágenes SPECT y SPECT-TAC incrementan la sensibilidad y la especificidad en la detección de metástasis óseas [Bombardieri E y cols, 2003], [Zhang Y y cols, 2011].

Como ya se señaló en la introducción, existe evidencia en la literatura a favor del uso de la resonancia magnética para detección de metástasis óseas [Shen G y cols, 2014], sin embargo pensamos que dada la mayor disponibilidad de la gammagrafía ósea en nuestro hospital seguirá siendo la técnica de referencia.

• Pruebas de imagen radiológicas: TAC y RM

La estadificación del cáncer de próstata se hizo mediante estudio TAC corporal pero no en todos los pacientes de nuestra muestra. Únicamente en aquellos con sospecha de cáncer avanzado pero susceptible de tratamiento quirúrgico para descartar afectación ganglionar o a distancia. Esta indicación coincide con la guía actual de la NCCN [NCCN, 2014].

En el seguimiento se realizaron estudios de TAC ante sospecha de progresión bioquímica, resistencia al tratamiento hormonal, pero principalmente cuando existía

clínica sugerente de afectación metastásica o cuando se evidenciaron metástasis óseas en el estudio gammagráfico.

La resonancia magnética no se utilizó para la estadificación inicial ni tampoco en el seguimiento del cáncer de forma sistemática. La resonancia magnética se utilizó en casos puntuales donde las lesiones óseas vistas en alguna de las otras dos exploraciones ofrecían dudas diagnósticas y en casos ocasionales donde se sospechara enfermedad recidivante en la próstata. En la actualidad tampoco se utiliza la resonancia magnética para la extensión locorregional del cáncer de próstata a pesar de que se le considere la técnica de elección [Anderson ES y cols, 2014].

VI.5 Tratamiento del cáncer de próstata

• Tratamiento del cáncer de próstata localizado

En nuestra muestra el tratamiento del cáncer de próstata localizado más utilizado fue la radioterapia externa (RT) seguida de la prostatectomía radical (PR). La mediana de valores de PSA fue mayor en los pacientes que se trataron con RT que los que se trataron con PR (12,2 ng/ml frente a 9,0) aunque sin alcanzar significación estadística. El estadio del tumor fue similar en ambos procedimientos con la salvedad de que en los tratamientos con RT si existen tumores cT1 y no en los tratados con PR según la última clasificación TNM del cáncer de próstata.

La RT externa y la prostatectomía radical consiguieron en nuestra casuística una eficacia similar como demuestra que la progresión bioquímica fue similar (20,6% y 21,3% respectivamente), lo que avala su uso indistinto en el tratamiento el cáncer localizado. Si bien no hemos encontrado en la literatura estudios randomizados comparativos de RT frente a PR, los resultados de series no comparativas demuestran una eficacia similar de ambas modalidades en el control oncológico de la enfermedad [Critz Fa y cols, 2013]. La elección del tratamiento debe ser consensuada con el paciente evaluando las posibles desventajas y posibles efectos secundarios de cada una de ellas [Hunter GK y cols, 2012], [Michaelson MD y cols, 2008].

En nuestro Hospital actualmente la radioterapia externa se practica mediante Intensidad Modulada (IMRT) que permite un aumento de la dosis administrada con menor irradiación de los órganos vecinos. La técnica IMRT permite una significativa

disminución de la morbilidad de los pacientes y en un estudio reciente también resulta en una similar supervivencia relacionada con el cáncer que la PR [Merino T y cols, 2013].

En cuanto al tratamiento quirúrgico, se sigue utilizando la vía retropúbica para realizar la prostatectomía radical, sin embargo gana en frecuencia la vía laparoscópica con las ventajas asociadas de un menor sangrado y una menor estancia hospitalaria, existiendo estudios en la literatura que reflejan que el control de la enfermedad es equiparable a la vía retropúbica [Manferrari F y cols, 2014].

• Tratamiento del cáncer de próstata avanzado

En nuestra casuística el cáncer de próstata avanzado se trató con bloqueo androgénico completo (BAC) como norma general. Esta es la terapia más recomendada en las guías clínicas actuales para el cáncer avanzado de próstata. No hemos recogido en las historias de los pacientes que esta terapia se realizara de forma intermitente en ninguno de los casos. Sin embargo en la literatura se describe que un pauta de deprivación androgénica intermitente tras el periodo de inducción es igual de eficaz que la continuada en términos de supervivencia [Hussain M y cols, 2013].

Si bien en nuestra muestra encontramos pacientes inicialmente tratados con prostatectomía radical y que por elevar su estadio tras la cirugía a tumores avanzados o con metástasis ganglionares precisaron de tratamiento adyuvante. Por ello el estadiaje más alto correspondió a pacientes que tras la cirugía recibieron RT adyuvante.

VI.6 Uso de la Cromogranin A en el momento del diagnóstico

La determinación de la Cromogranin A sérica para valorar el grado de diferenciación neuroendocrina (NE) del cáncer de próstata surge a mediados de los años 90 al detectarse pacientes con cáncer avanzado que presentaban niveles elevados de CgA sérica con niveles de PSA prácticamente normales [Deftos LJ y cols, 1996].

Previamente ya habían señalado varios autores la relevancia de la diferenciación NE en el tejido prostático como factor pronóstico adicional al grado tumoral en pacientes con cáncer de próstata en estadios precoces tratados con prostatectomía radical [Weinstein MH y cols, 1996]. Y en esos años también encontramos en la literatura datos que correlacionan la CgA sérica con los hallazgos histopatológicos de

diferenciación NE del tumor primario por encima de otros marcadores séricos como la enolasa, la cromogranin B o la pancreastatina [Angelsen A y cols, 1997].

El uso de la CgA en el momento del diagnóstico del cáncer de próstata se plantea tras constatarse que no se correlaciona con los niveles circulantes de PSA y que por tanto son marcadores independientes y complementarios [Ahel MZ y cols, 2001], [Berruti A y cols, 2001]. También se plantea tras constatarse su tendencia a elevarse en tumores prostáticos de alto grado y se propone su combinación con el PSA para predecir el pronóstico especialmente tras terapia endocrina [Isshiki S y cols, 2002].

Es a raíz de estos datos que nos planteamos valorar en esta tesis doctoral la utilidad de incorporar la determinación de la CgA sérica en el diagnóstico del cáncer de próstata.

En nuestra casuística de 286 pacientes estudiados en el momento del diagnóstico entre los años 2001-2004 sin ningún tipo de tratamiento urológico, el motivo de consulta por el que fueron atendidos en el Servicio de Urología determinó una importante variación en cuanto a la proporción de cáncer de próstata detectado. Así, en aquellos que consultaron por clínica urológica (CU) un 31,5% presentaron cáncer frente al 47,3% que consultaron con niveles de PSA elevado en un análisis rutinario (AR), siendo diferencias estadísticamente significativas. Este hallazgo es esperable dado que la mediana del valor de PSA en el grupo CU fue estadísticamente inferior al del grupo AR (7,80ng/ml frente a 11,00 ng/ml; $\chi^2=17,377$, $p=0,000$) y es ampliamente conocido la relación de valores mayores de PSA con la presencia de cáncer de próstata [Catalona WJ y cols, 1991].

Al valorar posibles causas que pudieran condicionar el motivo de consulta, pensamos en la edad como posible condicionante. Si bien en el grupo que consultó por CU presentaba mayor proporción de casos menores de 50 años, al clasificarlos en menores de 65 años (esperanza de vida mayor de 10 años) y mayores de 65 años (esperanza de vida menor de 10 años) no encontramos que existiera influencia por la edad. La media de edad fue próxima a los 70 años en ambos grupos, coincidiendo con el pico de mayor incidencia de cáncer de próstata [Punnen S y cols, 2013]. La edad es el factor de riesgo más importante para padecer un cáncer de próstata por los cambios que se producen en la matriz extracelular del epitelio glandular y que puede condicionar su aparición [Sprenger CC y cols, 2010].

• Comportamiento de los marcadores tumorales

Al analizar el comportamiento de los marcadores tumorales, CgA, PAP, PSA libre, %PSA libre/PSA, en los pacientes de nuestra muestra encontramos que el motivo de consulta condicionaba la capacidad de la CgA para diferenciar entre pacientes con cáncer de aquellos con hiperplasia benigna de próstata (HBP). De manera que los pacientes con clínica urológica sí presentaban niveles mayores de CgA en los casos con cáncer (media=115,68ng/ml) que en los casos con HBP (media=84,83ng/ml), siendo las diferencias en los valores de CgA estadísticamente significativas.

Sin embargo en el grupo AR, el hecho de presentar niveles de PSA elevados condicionaba la capacidad de la CgA para discriminar entre cáncer y HBP sin existir diferencias estadísticamente significativas e incluso siendo algo mayor el valor de CgA en pacientes con HBP (CgA media en cáncer de 100,7ng/ml frente a 103,35ng/ml en HBP).

Este hallazgo, donde el motivo de consulta por elevación de PSA contamina o disminuye la capacidad diagnóstica de la CgA no se describe como tal en la literatura. No hemos encontrado ningún estudio diseñado comparativo de la CgA y el PSA de forma aislada con biopsia prostática que permitiera describir esta situación, si bien de forma indirecta varios autores sugieren que en cánceres con valores de PSA bajos <10ng/ml, la CgA es capaz de discriminar aquellos con pobre diferenciación tumoral y por tanto de mayor riesgo [Grimaldi F y cols, 2006], [Reis LO y cols, 2010], [Khan MO y cols, 2011]. Nosotros, encontramos que 122 pacientes del grupo CU tenían niveles de PSA por debajo de 10ng/ml, lo cual supone el 67,4% de los pacientes mientras que en el grupo AR este porcentaje era claramente inferior (42,9%). Luego es posible que los pacientes con PSA inferiores a 10ng/ml y clínica prostática puedan ser el grupo que más se beneficie de la utilización de la CgA como método de diagnóstico de malignidad.

Realizar un estudio de screening de varones en base a los niveles séricos de la CgA (>90 ó 100ng/ml), de PSA (>4ng/ml y <10ng/ml), o de los hallazgos del tacto rectal pudiera ser una opción para valorar realmente la utilidad diagnóstica de la CgA. Sin embargo, en el momento actual donde se cuestiona incluso el realizar screening de forma generalizada posiblemente no tenga un claro sentido el realizarlo [Andriole GL y cols, 2012], [Hayes JH y cols, 2014].

Continuando con el análisis de nuestros resultados, en cuanto a la capacidad diagnóstica de cada uno de los marcadores, valorada mediante curvas ROC, encontramos

que el PSA es el que presenta una mayor capacidad, considerándose como un test bueno con un AUC de 0,769 al considerar todos los pacientes. El análisis ROC de la CgA y de la PAP sólo es de utilidad estadística en el grupo CU, siendo en ambos marcadores las AUC dentro del rango de test regular.

En base a los resultados del análisis ROC para la valoración de la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud de la CgA empleamos un nivel de corte de 100ng/ml, para la PAP un nivel de corte de 4ng/ml y para el PSA total empleamos diferentes niveles de corte (>4, >10,>20 ng/ml) similares a los empleados en la literatura [Pontes JE y cols, 1981], [Polascik TJ y cols, 1999], [Borer JG y cols, 1998], [Appetecchia M y cols, 2010].

En nuestra casuística, dadas las discrepancias señaladas en los niveles de PSA entre el grupo CU y AR, el análisis de sensibilidad debe interpretarse precisamente en base al motivo de consulta. Posiblemente si quisiéramos extrapolar nuestros resultados a la población general que acude por ejemplo a la consulta de Atención Primaria, el grupo que mejor se ajustaría sería el grupo CU, por tener una distribución entre los niveles de PSA más escalonada. Sin embargo también hay tener en consideración que en este grupo un 32,8% de los pacientes tienen niveles de PSA superiores a 10ng/ml (el grupo AR tiene un 57,1%).

Así, en términos de sensibilidad, el PSA es el marcador con mayor sensibilidad al emplear un nivel de corte bajo de 4ng/ml aunque con un valor predictivo positivo asociado bajo (38% en grupo CU). Al ir incrementando el nivel de corte del PSA total se sacrifica en sensibilidad pero mejora el VPP al 55%. En la literatura están descritos valores predictivos positivos más bajos en torno al 25-35% para niveles de PSA hasta 10 ng/ml [Catalona WJ y cols, 1991], que atribuimos a las características de los pacientes como se ha comentado en el párrafo anterior. En cualquier caso, consecuencia de ese VPP, de forma aislada el PSA de nuestra muestra hubiese dado lugar a una biopsia prostática innecesaria en el 45% de los pacientes.

Al combinar los niveles de PSA total con el cociente del PSAlibre/PSA total expresado en porcentaje se incrementaron los niveles de especificidad de la determinación prostática por encima del 80%, facilitando la clasificación de los pacientes en vistas a no realizar biopsias innecesarias. De hecho en nuestra muestra existen pacientes con diagnóstico de HBP sólo por la clínica y la conjunción del PSA total con el %PSAlibre/PSA total. La determinación del PSA total y el porcentaje del cociente del PSAlibre/PSA total se utilizan de forma habitual en la práctica clínica de

diagnóstico de cáncer de próstata estando reportada en la literatura su utilidad conjunta sobre todo en pacientes con niveles de PSA total entre 4-10ng/ml [Vashi AR y cols, 1997].

En nuestro análisis también se incluye la información aportada por el Tacto Rectal en el diagnóstico del cáncer de próstata, siendo en nuestra casuística el factor más sensible para detectar la existencia de cáncer. Este hecho es relevante y así se refleja en las guías de práctica clínica del cáncer de próstata Americana [NCCN, 2014] y de la Sociedad Europea de Urología [Heidenrich A, 2014].

Por tanto, pensamos que la CgA de forma aislada no se debe utilizar para discriminar entre pacientes con cáncer de próstata de pacientes con hiperplasia benigna de próstata, coincidiendo con lo señalado por otros autores [Sciarra A y cols, 2008]. Ahora bien, en base a la importancia del motivo de consulta en los resultados obtenidos, es posible que los pacientes que consulten por clínica urológica tipo prostatismo evolutivo y que presenten niveles de PSA menores de 10ng/ml sean el grupo que más se puede beneficiar de la complementariedad de la CgA como marcador de diferenciación neuroendocrina con el PSA como marcador del componente androgénico.

VI.7 Uso de la Cromogranin A en el seguimiento

La utilización de la CgA sérica en el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata se propone en torno al año 2000, especialmente en pacientes con estadios avanzados [Wu JT y cols, 2000], [Ferrero-Poüs M y cols, 2001].

También comienzan a publicarse estudios que asignan un papel relevante a la CgA sérica en la detección de hormorresistencia o resistencia al tratamiento de deprivación androgénica, el cual se definía por la elevación del PSA con o sin evidencia de lesiones metastásicas [Ischia R y cols, 2000], [Isshiki S y cols, 2002].

También diversos autores señalan que en un porcentaje de pacientes la elevación de la CgA se produce anterior en el tiempo a la elevación del PSA como señal del comienzo de resistencia a la terapia de deprivación androgénica y que ha de considerarse por tanto su determinación para la implantación de nuevas terapias [Chuang CK y cols, 2003].

En este contexto surge la idea de plantear esta Tesis Doctoral para valorar la utilidad de la Cromogranin A en la práctica clínica diaria de nuestro Hospital.

• Características de los pacientes y elección del tratamiento

En este capítulo se incluyeron 346 pacientes con cáncer de próstata tratados con fines curativos y sin metástasis óseas o a distancia en el momento del diagnóstico. Se clasificaron en función del primer tratamiento recibido: prostatectomía radical (PR), radioterapia externa (RT), bloqueo androgénico completo (BAC), y se tuvo también en consideración los casos de cirugía que precisaron adyuvancia con RT o BAC en función del estadiaje definitivo o de los niveles de PSA tras la cirugía.

En nuestro Hospital la elección del tratamiento en los años en que se seleccionaron los pacientes estuvo condicionada por los niveles de PSA al diagnóstico, el grado diferenciación tumoral y por la edad de los pacientes según los protocolos del Hospital Universitario de Salamanca que estaban diseñados conforme a las guías de práctica clínica de ese momento y que se asemejan a las actuales en términos generales. Los niveles de CgA al diagnóstico no fueron criterio para la elección del tratamiento puesto que no existían datos en la literatura que aconsejaran su utilización.

De esta forma los pacientes con cáncer localizado eran tratados con PR o RT, y los cánceres avanzados sin metástasis con BAC. La edad >75 años junto con el estado general y la decisión informada del paciente también se tenía en consideración a la hora de aplicar un tratamiento u otro. En aquellos casos tratados con PR donde el resultado definitivo histopatológico señalaba un estadio más avanzado o afectación ganglionar recibieron tratamiento adyuvante con BAC o RT.

Al analizar nuestros datos, se refleja que los pacientes tratados con PR tenían los niveles de PSA más bajos (mediana 9,00ng/ml), predominaba un buen nivel de diferenciación tumoral (88,5%) y eran los más jóvenes de toda la muestra (68,9años).

Que los tratados con RT tenían un valor ligeramente mayor de PSA (mediana 12,23 ng/ml), con una buena diferenciación tumoral en el 69%, y con similar edad (68,3años) a los tratados con PR.

Que los pacientes tratados exclusivamente con BAC presentaban niveles significativamente mayores de PSA (media 33,72ng/ml), presentaban un mayor grado de desdiferenciación (15,8% con Gleason 8-10 o grado III por paaf), y eran significativamente de mayor edad (72,7 años) que los tratados con PR o RT. En el grupo tratado con BAC también hay un 29,8% de tumores cT1 que si bien pudieran ser susceptibles de PR o RT, el tratamiento elegido fue BAC por lo señalado previamente (edad, estado y consentimiento del paciente).

Y que en los grupos con adyuvancia tras la PR los tumores eran predominantemente pT2 o superior y/o con afectación ganglionar.

En consecuencia, se comprueba que nuestra muestra es representativa del manejo de los pacientes de nuestro Hospital y que la elección del tratamiento se hizo conforme a las guías clínicas del cáncer de próstata, similares a las actuales [NCCN, 2014], [Heidenrich A, 2014].

En cuanto a los valores de CgA al diagnóstico, se obtuvieron de 125 pacientes, con un valor medio de 101,45ng/ml. 42 (33,6%) de ellos presentaban niveles de CgA>100 ng/ml, sin existir diferencias entre los grupos, hecho en cierto modo esperable dado que la opción terapéutica elegida no vino determinada por este factor. No hemos encontrado en la literatura ningún estudio donde se incluyera a la CgA como criterio de elección del tratamiento.

• Progresión Bioquímica del cáncer tras el primer tratamiento

En el seguimiento de los pacientes existió progresión bioquímica por elevación de PSA en 90 casos (26% del tamaño muestral), existiendo diferencias significativas entre los grupos. Así, los pacientes tratados sólo con BAC presentaron mayor porcentaje de progresión (34,2%) que los tratados con PR (21,3%) o RT (20,6%), lo cual es esperable dado que son los pacientes con cáncer de próstata de mayor riesgo, estando ampliamente reflejado en la literatura la peor evolución de estos pacientes [Punnen S y cols, 2013].

En los grupos en que existió afectación extraglandular que condicionó la adyuvancia tras la cirugía, los que recibieron RT adyuvante presentaron un porcentaje mayor de progresión que los tratados con BAC adyuvante (33,3% frente al 16,7) lo cual se explica por incluir la mayoría de los pacientes pT3b de la muestra.

En cuanto al comportamiento de la CgA en el seguimiento para la detección de progresión bioquímica del cáncer de próstata, se produjo elevación de la CgA en 81 pacientes que supone el 23,4% del tamaño muestral. De éstos, 55 sí estaban dentro de los 90 con elevación del PSA. La CgA se elevó en el 56% de los pacientes sin metástasis y en el 86,7% de pacientes con metástasis. No pudimos concretar realmente la tasa de falsos negativos de utilizar la CgA en este contexto dado que se desconoce si los 26 pacientes con elevación de la CgA y PSA normal presentaban enfermedad en progresión. Lo que sí es un hecho relevante es que la información aportada por la CgA

es independiente a la del PSA y por tanto complementaria a la información aportada por el PSA. Esta complementariedad viene avalada en la literatura si bien en la mayoría de las publicaciones en pacientes con tratamiento hormonal [Ahel Mz y cols, 2001], [Hvamstad T y cols, 2003].

Nosotros, a raíz de nuestros resultados, también encontramos que la mayor utilidad de la CgA recae en el grupo tratado con BAC, y no es tan útil en los grupos tratados con PR o RT. Esto se debe a que los pacientes tratados con PR o RT que progresan no suelen tener metástasis a distancia (un 1,6% en el grupo PR y un 3,2% en el grupo RT de nuestra muestra) y tienen varias opciones de terapias curativas incluyendo el propio tratamiento hormonal. Mientras que los pacientes ya tratados con BAC y que progresan, como veremos en el próximo apartado, tienen una mayor probabilidad de metástasis y las opciones terapéuticas son más limitadas.

En relación con el grupo tratado con PR no hemos encontrado ningún artículo referente al seguimiento con CgA de estos pacientes para detectar progresión de la enfermedad. Si existen numerosos trabajos acerca de la utilidad de la CgA antes de la cirugía como factor pronóstico. En ellos proponen utilizar un umbral de corte de 60ng/ml para determinar qué pacientes con una estadificación clínica T2 previa a la prostatectomía radical son susceptibles de presentar un estadio superior pT3 tras la cirugía. En un análisis multivariante los dos factores independientes que resultaron predictores fueron el presentar niveles de CgA >60ng/ml, y los niveles de PSA, pero no el grado de diferenciación de la biopsia prostática [Sciarra A y cols, 2004]. El mismo grupo propone que utilizar el mismo nivel de corte CgA >60ng/ml tiene un valor pronóstico independiente de recidiva bioquímica [Alessandro S y cols, 2007]. En nuestra casuística 13 pacientes mostraron recidiva bioquímica tras la prostatectomía, y sólo 4 de ellos presentaban al diagnóstico niveles de CgA >60ng/ml, por lo que somos reticentes a pensar su utilidad en este aspecto, coincidiendo con otros estudios más recientes [Masieri L y cols, 2012].

El tratamiento tras la progresión bioquímica dependió de la coexistencia o no de metástasis y del primer tratamiento recibido. Los pacientes con metástasis (3,5%) recibieron tratamiento con difosfonatos, quimioterapia (QT) y/o radioterapia selectiva de las lesiones metastásicas. En aquellos sin metástasis tratados con PR se instauró RT de rescate o BAC; los tratados con RT o PR con RT adyuvante recibieron BAC; y los que ya estaban con BAC se consideraron hormonorresistentes y se trataron principalmente con QT.

• **Hormonorresistencia**

En el análisis de la utilidad de la CgA en la detección de resistencia al tratamiento de privación androgénica, utilizado bien como primer tratamiento, en adyuvancia o tras detectarse progresión tras cirugía o radioterapia, encontramos que 54 pacientes (30,3%) presentaron hormonorresistencia definida por elevación de PSA.

En nuestra casuística existió elevación de la CgA en 37 (68,7%) de los pacientes hormonorresistentes con la particularidad de que en 13 de ellos se elevó de forma precoz al PSA.

La utilidad de la CgA en el seguimiento para detectar hormonorresistencia en pacientes tratados con privación androgénica se ha ido avalando en los años en que se ha desarrollado esta tesis doctoral. Así, en el año 2007 en base a una población de 211 cánceres de nuevo diagnóstico tratados con análogos LHRH de forma aislada o en adyuvancia a la prostatectomía o a la radioterapia, la medición de la CgA en plasma al fue predictivo del fracaso al tratamiento normal. [Berruti A y cols, 2007]. E incluso, este grupo señala la utilidad de detectar el grado de diferenciación NE mediante la expresión de CgA en las muestras obtenidas en la biopsia prostática. Encontraron diferenciación NE en el 46% de las muestras, si bien únicamente el presentar una expresión >30% en las células tumorales, lo cual ocurrió en el 5% de los casos, se correlacionó de forma independiente con un acortamiento del tiempo hasta la resistencia. Nosotros no hemos contrastado con biopsia esta situación de diferenciación NE a nivel del área prostática por lo que no podemos determinar su utilidad o no. En todo caso, la CgA sérica con independencia de si existe o no diferenciación NE en la próstata, si es útil en el seguimiento de los pacientes en tratamiento hormonal deprivativo.

• **Análisis de supervivencia en la Progresión Bioquímica y en la Hormonorresistencia**

En el análisis de supervivencia realizada consideramos para cada uno de los 2 eventos, progresión bioquímica y hormonorresistencia, tres posibilidades en el comportamiento del PSA y la CgA.

La primera posibilidad fue la elevación sólo del PSA sérico, la segunda posibilidad fue la elevación de la CgA anterior al PSA (elevación precoz de la CgA), y

la tercera posibilidad fue la elevación simultánea del PSA y de la CgA. Con ello pretendimos evaluar si incorporar la CgA supondría un cambio en la supervivencia de los pacientes.

El tiempo estimado de supervivencia en pacientes con **progresión bioquímica** y elevación simultánea de CgA y PSA fue significativamente menor que en aquellos con elevación sólo del PSA (media=2,47 años frente a 6,65 años; mediana 1,81 años frente a 5,57 años).

El tiempo estimado de supervivencia en pacientes con **hormonorresistencia** fue significativamente menor tanto en aquellos con elevación simultánea, como con elevación precoz de la CgA, con respecto a aquellos con elevación del PSA. De manera que la media de supervivencia fue de 1,39 años, 2,02 años, y 3,15 años respectivamente; y las medianas de 1,81 años, 1,86 años y 3,20 años respectivamente.

Luego en ambos eventos encontramos una menor supervivencia relacionada con el cáncer en pacientes con elevación de la CgA con respecto a los que sólo elevaban el PSA. Partiendo de la base de que la CgA sérica permite estimar progresión por diferenciación neuroendocrina, entonces podríamos inferir que la diferenciación neuroendocrina implica un peor pronóstico. De esta manera confirmamos una de las hipótesis de esta tesis.

Y además encontramos que el grupo con elevación precoz de la CgA tenía peor supervivencia que el grupo con elevación del PSA. Por ello la elevación de la CgA puede ser utilizada como una señal de aviso ante la posterior elevación del PSA, de que el paciente se va a hacer resistente al tratamiento hormona, confirmando otras hipótesis de esta tesis.

Este hallazgo coincide con otros trabajos en la literatura que señalan que la elevación de la CgA en pacientes que presentan hormonorresistencia permite definir un grupo de pacientes que van a tener un peor pronóstico con independencia del tratamiento quimioterápico posterior implantado [*Berruti A y cols, 2005*]. Y que por tanto se ha de tener en consideración como un factor pronóstico independiente de peor supervivencia [*Taplin ME y cols, 2005*].

En nuestros resultados queda de manifiesto la relevancia de utilizar la CgA, teóricamente como marcador de diferenciación NE en el seguimiento del cáncer de próstata, por implicar un peor pronóstico con clara disminución de la supervivencia de los pacientes. Pensamos que el plantear el seguimiento con CgA sérica de los pacientes que inician tratamiento con deprivación androgénica, incluso como propone un estudio

de este año, en el seguimiento de una segunda línea de terapia hormonal con abiraterona, puede ser de utilidad por su incidencia en la supervivencia de los pacientes [Burgio SL y cols, 2014].

Sin embargo, llama la atención que en las guías de práctica clínica del cáncer de próstata no se incluye la posibilidad de utilizar la CgA en el seguimiento de los pacientes, ni siquiera en aquellos en tratamiento hormonal deprivativo. Pensamos que esta situación es debida a la falta de una terapia efectiva en el momento en que los pacientes desarrollan resistencia a la castración hormonal y se detecta diferenciación neuroendocrina con elevación sérica de la CgA.

La quimioterapia aplicada en la mayoría de los casos induce disminución de los niveles de PSA pero en la mayoría de las publicaciones existentes no produce variación en los niveles de CgA [Cabrespine A y cols, 2006] o la respuesta es muy corta [Culine S y cols, 2007], lo cual induce a pensar en su escasa repercusión en el componente neuroendocrino.

Ante esta situación de hormonorresistencia con elevación del PSA y que además presentaban valores elevados de CgA dentro de las opciones terapéuticas que se plantearon hace años fue incorporar la administración de análogos de somatostatina (lanreotido) que inducían disminución de los niveles de CgA y IGF-1 sin modificar los niveles de PSA [Berruti A y cols, 2001]. E incluso se planteó hacerlo en combinación con etilenestradiol en pacientes con hormonorresistencia y metástasis óseas mejorando su situación clínica y disminuyendo los niveles de CgA [Di Silverio F y cols, 2003]. Sin embargo estas terapias no se han extendido de forma generalizada.

Estudios recientes insisten en la necesidad de determinar el grado de diferenciación neuroendocrina en el momento en que el paciente se hace resistente a la castración hormonal, en vista a instaurar un tratamiento con lanreotido. Además señalan a la CgA sérica y en los casos en que sea posible la CgA tisular como los métodos más relevantes para su caracterización [Matei DV y cols, 2012]. También insisten en la necesidad de realizar una nueva biopsia prostática para evaluar el grado de disminución de la expresión del receptor androgénico y el grado de expresión de neuroendocrina, puesto que son conjuntamente con la edad factores pronóstico de supervivencia [Komiya A y cols, 2013].

VI.8 Factores pronósticos de progresión del cáncer de próstata

Para evaluar los factores pronósticos de progresión incluimos también aquellos pacientes que en el seguimiento de la HBP diagnosticada entre los años 2001-2004, se diagnostican de cáncer de próstata hasta 2006. De esta manera el número de pacientes estudiados con CgA al diagnóstico y seguimiento hasta finales de 2011 fue de 125.

Los eventos analizados fueron la progresión bioquímica, la hormonorresistencia, la existencia de metástasis a distancia, y la mortalidad relacionada con el cáncer.

Las variables estudiadas y valorada su influencia en cada evento fueron: PSA al diagnóstico >10ng/ml, PSA al diagnóstico >20ng/ml, tamaño tumoral T (órgano confinado o con extensión extraprostática), afectación ganglionar N, grado de diferenciación tumoral, y un valor de CgA >100ng/ml,

- En el análisis univariante y multivariante realizado, sin diferenciar en la modalidad de tratamiento inicial instaurado, la diferenciación neuroendocrina del tumor primario estimada por la Cromogranin A no tuvo influencia en los eventos oncológicos posteriores. Estadísticamente no fue factor pronóstico en el devenir de la enfermedad.

- En el pronóstico de **progresión bioquímica** de la enfermedad las variables PSA>20ng/ml y la presencia de afectación ganglionar fueron las que tuvieron significación estadística en el análisis multivariante, mientras que el grado pobre de diferenciación únicamente en el análisis univariante.

El Hazard Ratio fue superior para la afectación ganglionar (HR=3,198; IC=1,264-8,089; p=0,014), que para el PSA>20ng/ml (HR=2,124;IC=1,390-3,247;p=0,001).

- En el pronóstico de **hormonorresistencia** en pacientes con deprivación androgénica, las variables PSA>20ng/ml, la extensión extraprostática del tumor y el grado pobre de diferenciación fueron las que tuvieron significación estadística en el análisis multivariante. La presencia de afectación ganglionar únicamente tuvo significación en el análisis univariante, si bien estuvo próxima en el multivariante (p=0,069).

El Hazard Ratio fue similar en las 3 variables con significación en el análisis multivariante. Para tumor con extensión extraprostática fue de 3,615 (IC=1,390-3,247;p=0,000), para PSA>20ng/ml de 3,508 (IC=1,975-6,230;p=0,000), y para grado pobre de diferenciación de 3,246 (IC=1,733-6,079;p=0,000).

- En el pronóstico de **metástasis a distancia** las variables PSA>20ng/ml, la presencia de afectación ganglionar, la extensión extraprostática del tumor y el grado pobre de diferenciación fueron las que tuvieron significación estadística en el análisis multivariante.

El Hazard Ratio fue similar en el tumor con extensión extraprostática (HR=3,842; IC=1,568-9,417; p=0,003), y el PSA>20ng/ml (3,625;IC=1,949-6,740;p=0,000). Y algo inferior en aquellos con afectación ganglionar (HR=3,122; IC=1,102-8,848; p=0,032), o grado pobre de diferenciación (HR=2,932;IC=1,419-5,760;p=0,002).

- En el pronóstico de **fallecimiento por causa relacionada con el cáncer de próstata** las variables PSA>20ng/ml, la presencia de afectación ganglionar, la extensión extraprostática del tumor y el grado pobre de diferenciación fueron las que tuvieron significación estadística en el análisis multivariante.

El Hazard Ratio fue en el tumor con extensión extraprostática de 3,923 (IC=1,563-9,845; p=0,004); para el PSA>20ng/ml de 3,400 (IC=1,813-6,377;p=0,000); para aquellos con afectación ganglionar de 2,983 (IC=1,051-8,465; p=0,040); y para el grado pobre de diferenciación de 3,147 (IC=1,603-6,180;p=0,001).

En resumen, podríamos decir que las variables al diagnóstico con valor pronóstico en el cáncer de próstata serían: un valor de PSA>20ng/ml que implica su clasificación en un estadio IIB; la extensión extraprostática del tumor que implica su clasificación en estadios III o IV; una pobre diferenciación del tumor que implica su clasificación en estadio IIB; y la existencia de afectación ganglionar que implica su clasificación en estadio IV.

Nuestros datos son concordantes con los factores pronósticos más relevantes señalados por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su manual de estadificación TNM [Edge SB y cols, 2010].

Sin embargo, es necesario precisar que en cuanto al papel pronóstico de la CgA en el momento del diagnóstico si existen estudios en la literatura tanto a favor como en su contra de uso.

Así, en pacientes tratados con prostatectomía radical, la elevación sérica de la CgA previa a la cirugía se relacionó con la existencia de afectación extracapsular, de manera que estaba elevada en un 20% de los pacientes frente al 3% de los cánceres localizados [Custovic Z y cols, 2007]. Y además que valores de CgA superiores a 90ng/ml se correlacionan con un grado de diferenciación Gleason >7 [Schiarra A y cols, 2009]. Sin embargo, otros autores no encontraron esta relación en cáncer de alto riesgo,

no asociando la elevación de la CgA con ningún parámetro con interés pronóstico [*Reis LO y cols, 2010*]. Por ello, coincidimos con la idea más reciente de que no se puede considerar como un factor pronóstico en este subgrupo de pacientes [*Masieri L y cols, 2012*].

En pacientes con tratamiento con deprivación androgénica con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante la CgA sérica o en plasma en el momento del diagnóstico no fue factor pronóstico de hormonorresistencia [*Berruti A y cols, 2007*].

En cuanto a la diferenciación neuroendocrina del tumor en pacientes con metástasis óseas, estudios relacionan la positividad en el tejido de la biopsia prostática con una peor supervivencia de los pacientes [*Kamiya N y cols, 2008*]. Y si bien, insinúan que la CgA sérica al diagnóstico se relaciona con esta diferenciación en las células, fracasan en establecer al valor de la CgA sérica como factor pronóstico en estos pacientes.

VII. CONCLUSIONES

- 1- La Cromogranin A sérica en el momento del diagnóstico es un marcador tumoral que complementa a los otros marcadores de cáncer de próstata ya existentes.
- 2- La Cromogranin A sérica es útil en discriminar pacientes con hiperplasia benigna de aquellos con cáncer de próstata sólo cuando el motivo de consulta guarde relación con prostatismo evolutivo y no cuando ya existan niveles elevados de PSA. Sin embargo, dado que su sensibilidad no alcanza el 40%, la recomendación general es que no debe utilizarse de forma aislada para el diagnóstico
- 3- En el diagnóstico del cáncer de próstata el tacto rectal es la prueba más concluyente y debería ser la más determinante y no estructurar el screening diagnóstico exclusivamente en base a los niveles séricos de PSA.
- 4- La Cromogranin A sérica en el momento del diagnóstico no es útil como factor pronóstico del devenir de la enfermedad. Sin embargo, podría utilizarse como valor de referencia en pacientes susceptibles de ser tratados con deprivación androgénica.
- 5- Los factores pronósticos de peor comportamiento evolutivo del cáncer en el momento del diagnóstico son el presentar niveles séricos de PSA > 20 ng/ml, la evidencia de extensión extraprostática, un grado pobre de diferenciación y la existencia de afectación ganglionar metastásica.
- 6- En el seguimiento la Cromogranin A sérica también se puede utilizar de forma complementaria al PSA. La Cromogranin A sérica debería ser empleada en el seguimiento de los pacientes en tratamiento hormonal para la detección de hormonorresistencia.
- 7- La existencia de elevación de la Cromogranin A en el seguimiento de pacientes en tratamiento hormonal estratifica a los pacientes en un riesgo superior y peor pronóstico que los que sólo elevan el PSA.

- 8- La elevación de la Cromogranin A en pacientes en tratamiento con privación androgénica en los que no se ha producido elevación del PSA debe ser interpretada como un signo precoz de hormonorresistencia.

- 9- En vista de los resultados del análisis de supervivencia, las terapias actuales tras la detección de hormonorresistencia no modifican el pronóstico de los pacientes, por lo que deberían buscarse terapias diana frente a la diferenciación neuroendocrina del cáncer.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1- Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2010;57:49–59.
- 2- Ahel MZ, Kovacic K, Tarle M. Cross-correlation of serum chromogranin A, %t-F-PSA and bone scans in prostate cancer diagnosis. *Anticancer Res.* 2001;21:1363-6.
- 3- Ahlgren G, Pedersen K, Lundberg S, Aus G, Hugosson J, Abrahamsson P. Neuroendocrine differentiation is not prognostic of failure after radical prostatectomy but correlates with tumor volume. *Urology.* 2000, 56:1011-15.
- 4- Alessandro S, Vincenzo G, Maria AG, Stefano S, Alessandro G, Salvatore M, Vincenzo T, Franco DS. Chromogranin A and biochemical progression-free survival in prostate adenocarcinomas submitted to radical prostatectomy. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:625-32.
- 5- Anderson ES, Margolis DJ, Mesko S, Banerjee R, Wang PC, Demanes DJ, Kupelian P, Kamrava M. Multiparametric MRI identifies and stratifies prostate cancer lesions: implications for targeting intraprostatic targets. *Brachytherapy.* 2014;13:292-8.
- 6- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;26;360:1310-9.
- 7- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;18;104:125-32.
- 8- Angelsen A, Syversen U, Haugen OA, Stridsberg M, Mjølnerød OK, Waldum HL. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the prostate:

- do neuroendocrine serum markers reflect immunohistochemical findings? *Prostate*. 1997; 1;30:1-6.
- 9- Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, Goodman PJ, Vickers A, Hernandez J, Sokoll LJ, Sanda MG, Wei JT, Leach RJ, Thompson IM. Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer. *Urology*. 2014;83:1362-7.
 - 10- Anuario Estadístico de Castilla y León 2011. Junta de Castilla y León. www.jcyl.es/estadistica.
 - 11- Anuario Estadístico de Castilla y León 2013. Junta de Castilla y León. www.jcyl.es/estadistica.
 - 12- Appetecchia M, Meçule A, Pasimeni G, Iannucci CV, De Carli P, Baldelli R, Barnabei A, Cigliana G, Sperduti I, Gallucci M. Incidence of high chromogranin A serum levels in patients with non metastatic prostate adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010; 17;29:166.
 - 13- Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:203–11.
 - 14- Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, Kirkham A, van der Meulen J, Emberton M. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: a validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology*. 2013; 268:761–9.
 - 15- Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000; 57:315–21.
 - 16- Bauman G, Rumble RB, Chen J, Loblaw A, Warde P. Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:461–73.
 - 17- Bergenfelz A, Luts L, Jensen TB, Sundler F. Pancreastatin plasma levels in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2000;24:1579-83.

- 18- Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Gorzegno G, Bollito E, Mari M, Tarabuzzi R, Poggio M, Torta M, Fontana D, Angeli A. Potential clinical value of circulating chromogranin A in patients with prostate carcinoma. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S153-7.
- 19- Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Tarabuzzi R, Torta M, Mari M, Gorzegno G, Fontana D, Angeli A. Effects of the somatostatin analog lanreotide on the circulating levels of chromogranin-A, prostate-specific antigen, and insulin-like growth factor-1 in advanced prostate cancer patients. *Prostate.* 2001; 15;47:205-11.
- 20- Berruti A, Mosca A, Tucci M, Terrone C, Torta M, Tarabuzzi R, Russo L, Cracco C, Bollito E, Scarpa RM, Angeli A, Dogliotti L. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:109-17.
- 21- Berruti A, Mosca A, Porpiglia F, Bollito E, Tucci M, Vana F, Cracco C, Torta M, Russo L, Cappia S, Saini A, Angeli A, Papotti M, Scarpa RM, Dogliotti L. Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease. *J Urol.* 2007;178:838-43.
- 22- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366:572-8.
- 23- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012;380:2018-27.
- 24- Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Morteimans L, Reske SN. Bone

- scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:BP99-106.
- 25- Borer JG, Sherman J, Solomon MC, Plawker MW, Macchia RJ. Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. *J Urol*. 1998;159:444-8.
 - 26- Bostwick D, Quian J, Pacelli A, Zincke H, Blute M, Bergstralh EJ, Slezak J, Cheng L. Neuroendocrine expression in node positive prostate cancer: correlation with systemic progression and patient survival. *J Urol*. 2002; 168: 1204-11
 - 27- Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol*. 2002;168:906-13.
 - 28- Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer*. 2010; 46:3040-52.
 - 29- Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer: a new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*. 2009;55: 261–70.
 - 30- Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012;61:480–7.
 - 31- Briganti A, Wiegel T, Joniau S, Cozzarini C, Bianchi M, Sun M, Tombal B, Haustermans K, Budiharto T, Hinkelbein W, Di Muzio N, Karakiewicz PI, Montorsi F, Van Poppel H. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol*. 2012;62:472–87.

- 32- Burgio SL, Conteduca V, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, Kopf B, Fabbri F, Amadori D, De Giorgi U. Chromogranin A predicts outcome in prostate cancer patients treated with abiraterone. *EndocrRelat Cancer*. 2014;21:487–93.
- 33- Cabrespine A, Guy L, Gachon F, Curé H, Chollet P, Bay JO. Circulating chromogranin a and hormone refractory prostate cancer chemotherapy. *J Urol*. 2006;175:1347-52.
- 34- Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993;150:797-802.
- 35- Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999;161:835-9.
- 36- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991; 25;324:1156-61.
- 37- Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, Montorsi F, van Poppel H, Scardino PT, Shariat SF. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2012;61:961–71.
- 38- Chen H, Sun Y, Wu C, Magyar CE, Li X, Cheng L, Yao JL, Shen S, Osunkoya AO, Liang C, Huang J. Pathogenesis of prostatic small cell carcinoma involves the inactivation of the P53 pathway. *Endocr RelatCancer*. 2012;19:321–31.
- 39- Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. 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*. 1991;145:313-8.
- 40- Chuang CK, Wu TL, Tsao KC, Liao SK. Elevated serum chromogranin A precedes prostate-specific antigen elevation and predicts failure of androgen deprivation therapy in patients with advanced prostate cancer. *J Formos Med Assoc*. 2003;102:480-5.

- 41- Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol.* 2009;19:761–9.
- 42- Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, Allemani C, Ciccolallo L, Santaquilani M, Berrino F; EUROCARE Working Group. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v128-49.
- 43- Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:365-74.
- 44- Colloca G, Venturino A. The evolving role of familial history for prostate cancer. *Acta Oncol.* 2011;50:14-24.
- 45- Contractor K, Challapalli A, Barwick T, Winkler M, Hellowell G, Hazell S, Tomasi G, Al-Nahhas A, Mapelli P, Kenny LM, Tadrous P, Coombes RC, Aboagye EO, Mangar S. Use of [11C] choline PET-CT as a noninvasive method for detecting pelvic lymph node status from prostate cancer and relationship with choline kinase expression. *Clin Cancer Res.* 2011;15;17:7673-83.
- 46- Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H; 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012;110:E701-706.
- 47- Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, Gomella LG, Berger ER, Keane TE, Sieber P, Shore ND, Petrylak DP; Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology.* 2014;83:664-9.
- 48- Critz FA, Benton JB, Shrake P, Merlin ML. 25-Year disease-free survival rate after irradiation for prostate cancer calculated with the prostate specific antigen definition of recurrence used for radical prostatectomy. *J Urol.* 2013;189:878-83.

- 49- Culine S, El Demery M, Lamy PJ, Iborra F, Avances C, Pinguet F. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol.* 2007;178:844–8.
- 50- Custovic Z, Kraus O, Tomaskovic I, Tarle M. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy. *Anticancer Res.* 2007;27:2817-21.
- 51- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364: 1995–2005.
- 52- Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev.* 1991;12:181-7.
- 53- Deftos LJ, Nakada S, Burton DW, di Sant'Agnese PA, Cockett AT, Abrahamsson PA. Immunoassay and immunohistology studies of chromogranin A as a neuroendocrine marker in patients with carcinoma of the prostate. *Urology.* 1996;48:58-62.
- 54- Diaz M, Peabody JO, Kapoor V, Sammon J, Rogers CG, Stricker H, Lane Z, Gupta N, Bhandari M, Menon M. Oncologic Outcomes at 10 Years Following Robotic Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2014 Jul 1. pii: S0302-2838(14)00599-5.
- 55- Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, De Placido S, Sternberg CN. Castration- resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies. *Drugs.* 2010;70:983–1000.
- 56- di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol.* 1992;23:287-96.
- 57- Di Silverio F, Sciarra A. Combination therapy of ethinylestradiol and somatostatin analogue reintroduces objective clinical responses and decreases chromogranin a in patients with androgen ablation refractory prostate cancer. *J Urol.* 2003;170:1812-6.

- 58- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. Springer; New York, NY: 2010. Prostate.; p. 457-68.
- 59- Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006;175:1605–12.
- 60- Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, Oberneder R, Rothenberger KH, Stief CG, Hölzel D. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57:754–61.
- 61- Engelstein D, Mukamel E, Cytron S, Konichezky M, Slutzki S, Servadio C. A comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer. *Br J Urol.* 1994;74:210-3.
- 62- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1228–42.
- 63- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-403.
- 64- Ferrero-Poüs M, Hersant AM, Pecking A, Brésard-Leroy M, Pichon MF. Serum chromogranin-A in advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2001;88:790-6.
- 65- Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Stief C. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2012;62:20–39.
- 66- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men

with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813–22.

- 67- Flechon A, Pouessel D, Ferlay C, et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol*. 2011;22:2476–81.
- 68- Friedman G, Lamoureux E, Sherker AH. Fatal fulminant hepatic failure due to cyproterone acetate. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1362-3.
- 69- Gerber G, Chodak GW. Assessment of value of routine bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology*. 1991;37:418-22.
- 70- Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;61:326-40.
- 71- Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:125-128.
- 72- Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54:581-8.
- 73- Grimaldi F, Valotto C, Barbina G, Visentini D, Trianni A, Cerruto MA, Zattoni F. The possible role of chromogranin A as a prognostic factor in organ-confined prostate cancer. *Int J Biol Markers*. 2006, 21:229-34.
- 74- Grobholz R, Griebel M, Sauer CG, Michel MS, Trojan L, Bleyl U. Influence neuroendocrine tumor cells on proliferation in prostatic carcinoma. *Hum Pathol*. 2005;36:562–70.
- 75- Grossmann M, Cheung AS, Zajac JD. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:603-16.
- 76- Guignat L, Bidart JM, Nocera M, Comoy E, Schlumberger M, Baudin E. Chromogranin A and the alpha-subunit of glycoprotein hormones in

- medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Br J Cancer*. 2001;23;84:808-12.
- 77- Guinot JL, Lanzos E, Muñoz V, Polo A, Ramos A. Guía de braquiterapia. Sociedad Española de Oncología Radioterápica. Medical Practice Group. 2008. ISBN-13: 978-84-690-9066-4.
- 78- Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008;71:191–5.
- 79- Hattangadi JA, Chen MH, D'Amico AV. Early detection of high-grade prostate cancer using digital rectal examination (DRE) in men with a prostate-specific antigen level of <2.5 ng/mL and the risk of death. *BJU Int*. 2012;110:1636-41.
- 80- Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014; 19;311:1143-9.
- 81- Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, Wirth M, Mottet N; European Association of Urology. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*. 2013;64:347-54.
- 82- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65:124-37.
- 83- Herranz Amo F, Arias F, Arrizabalaga M, Calahorra FJ, Carballido J, Diz R, Herrero JA, Llorente C, Martín JC, Martínez-Piñeiro L, Minués R, Moreno J, Rodríguez Antolín A, Tamayo JC, Turo J. El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. I: Incidencia. *Actas Urol Esp*. 2003; 27:323-34.

- 84- Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol.* 2004;45:586-92;
- 85- Hoekx L, Jeuris W, Van Marck E, Wyndaele JJ. Elevated serum prostate specific antigen (PSA) related to asymptomatic prostatic inflammation. *Acta Urol Belg.* 1998;66:1-2.
- 86- Hsiao RJ, Neumann HP, Parmer RJ, Barbosa JA, O'Connor DT. Chromogranin A in familial pheochromocytoma: diagnostic screening value, prediction of tumor mass, and post-resection kinetics indicating two-compartment distribution. *Am J Med.* 1990;88:607-13.
- 87- Huang J, Yao JL, di Sant'Agnese PA, Yang Q, Bourne PA, Na Y. Immunohistochemical characterization of neuroendocrine cells in prostate cancer. *Prostate.* 2006;66:1399–406.
- 88- Humphrey PA. Cancers of the male reproductive organs. In: *World Cancer Report*, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
- 89- Hunter GK, Reddy CA, Klein EA, Kupelian P, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N, Altman A, Ciezki JP. Long-term (10-year) gastrointestinal and genitourinary toxicity after treatment with external beam radiotherapy, radical prostatectomy, or brachytherapy for prostate cancer. *Prostate Cancer.* 2012; 2012: 853487.
- 90- Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schellhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006;24: 3984–90.
- 91- Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368:1314–25.

- 92- Hvamstad T, Jordal A, Hekmat N, Paus E, Fosså SD. Neuroendocrine serum tumour markers in hormone-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44:215-21.
- 93- INE. España en cifras 1014. Catálogo de publicaciones oficiales de la Administración General del Estado. ISSN. 2255-0410.
- 94- Ischia R, Hobisch A, Bauer R, Weiss U, Gasser RW, Horniger W, Bartsch G Jr, Fuchs D, Bartsch G, Winkler H, Klocher H, Fischer-Colbrie R, Culig Z. Elevated level of serum secretoneurin in patients with therapy resistant carcinoma of the prostate. *J Urol.* 2000; 163: 1161-4.
- 95- Isshiki S, Akakura K, Komiya A, Suzuki H, Kamiya N, Ito H. Chromogranin A concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2002; 167: 512-5.
- 96- Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, Bratt O. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;62:656-61.
- 97- Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, Budiharto T, Ameye F, Bogaerts K, Van Poppel H. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol.* 2013;63:450–8.
- 98- Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology.* 2003;61:607–11.
- 99- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411–22.
- 100- Khan MO, Ather MH. Chromogranin A: Serum marker for prostate cancer. *J Pak Med Assoc.* 2011;61:108 –11.
- 101- Kimura N, Miura W, Noshiro T, Mizunashi K, Hanew K, Shimizu K, Watanabe T, Shibukawa S, Sohn HE, Abe K, Miura Y, Nagura H. Plasma chromogranin A in pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism and

- pituitary adenoma in comparison with catecholamine, parathyroid hormone and pituitary hormones. *Endocr J.* 1997;44:319-27.
- 102- Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med.* 2014;55:223-32.
- 103- Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:126–31.
- 104- Kobori Y, Kitagawa Y, Mizokami A, Komatsu K, Namiki M. Free-to-total prostate-specific antigen (PSA) ratio contributes to an increased rate of prostate cancer detection in a Japanese population screened using a PSA level of 2.1–10.0 ng/ml as a criterion. *Int J Clin Oncol.* 2008;13:229–32.
- 105- Komiya A, Yasuda K, Watanabe A, Fujiuchi Y, Tsuzuki T, Fuse H. The prognostic significance of loss of the androgen receptor and neuroendocrine differentiation in prostate biopsy specimens among castration-resistant prostate cancer patients. *Mol Clin Oncol.* 2013;1:257-62.
- 106- Krauss DJ, Hayek S, Amin M, Ye H, Kestin LL, Zadora S, Vicini FA, Cotant M, Brabbins DS, Ghilezan MI, Gustafson GS, Martinez AA. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in patients with gleason score 8–10 prostate cancer treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:119–25.
- 107- Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Meyskens FL Jr, Goodman GE, Minasian LM, Parnes HL, Lippman SM, Klein EA. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:djt456.
- 108- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 1;70:67-74.

- 109- Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, Pujol JL. Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2000;29:197-203
- 110- Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:646-55.
- 111- Lee LF, Louie MC, Desai SJ, Yang J, Chen HW, Evans CP, Kung HJ. Interleukin-8 confers androgen-independent growth and migration of LNCaP: differential effects of tyrosine kinases Src and FAK. *Oncogene*. 2004; 23:2197-205.
- 112- Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012; 4:1-11.
- 113- Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, Machiels JP, Vande Berg B, Omoumi P, Tombal B. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol*. 2012;62:68-75.
- 114- Lentle BC, McGowan DG, Dierich H. Technetium-99M polyphosphate bone scanning in carcinoma of the prostate. *Br J Urol*. 1974;46:543-8.
- 115- Lichtensztajn DY, Gomez SL, Sieh W, Chung BI, Cheng I, Brooks JD. Prostate cancer risk profiles of Asian-American men: disentangling the effects of immigration status and race/ethnicity. *J Urol*. 2014;191:952-6.
- 116- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and

- vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009; 7;301:39-51.
- 117- Liu Q, Russell MR, Shahriari K, Jernigan DL, Lioni MI, Garcia FU, Fatatis A. Interleukin-1 pro-motes skeletal colonization and progression of metastatic prostate cancer cells with neuroendocrine features. *Cancer Res*. 2013; 73:3297–305.
- 118- Loeb S, Catalona WJ. What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nat Clin Pract Urol*. 2009 ;6:68-9.
- 119- Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2007;69:1170–5.
- 120- Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutr Metab*. 2014;16;11:30.
- 121- Manferrari F, Brunocilla E, Baccos A, Bertaccini A, Garofalo M, Borghesi M, Schiavina R, Martorana G. Laparoscopic radical prostatectomy: 10 years of experience at a single institution. *Anticancer Res*. 2014;34:2443-8.
- 122- Marszalek M, Wachter J, Ponholzer A, Leitha T, Rauchenwald M, Madersbacher S. Insulin-like growth factor 1, chromogranin A and prostate specific antigen serum levels in prostate cancer patients and controls. *Eur Urol*. 2005;48:34-9.
- 123- Masieri L, Lanciotti M, Gontero P, Marchioro G, Mantella A, Zaramella S, Minervini A, Lapini A, Carini M, Serni S. The prognostic role of preoperative chromogranin A expression in prostate cancer after radical prostatectomy. *Arch Ital Urol Androl*. 2012;84:17-21.
- 124- Matei DV, Renne G, Pimentel M, Sandri MT, Zorzino L, Botteri E, De Cicco C, Musi G, Brescia A, Mazzoleni F, Tringali V, Detti S, de Cobelli O. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. *Clin Genitourin Cancer*. 2012;10:164-73.
- 125- May M, Sieqsmund M, Hammermann F, Loy V, Gunia S. Prognostic significance of proliferation activity and neuroendocrine differentiation to

- predict treatment failure after radical prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41:375–81.
- 126- Merino T, San Francisco IF, Rojas PA, Bettoli P, Zúñiga A, Besa P. Intensity-modulated radiotherapy versus radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: long-term follow-up. *BMC Cancer*. 2013; 8;13:530.
- 127- Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2009; 182:485–90.
- 128- Michaelson MD, Cotter SE, Gargollo PC, Zietman AL, Dahl DM, Smith MR. Management of complications of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2008 ;58:196-213.
- 129- Mirón-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Sáenz-González MC. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the Province of Salamanca (Spain). The Paget's disease of the bone study group of Salamanca. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:801-5.
- 130- Montie JE, Pienta KJ. Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urology*. 1994;43:892-9.
- 131- Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol*. 2000;37:537-40.
- 132- Morote J, Celma A, Planas J, Placer J, Konstantinidis C, Iztueta I, de Torres IM, Oliván M, Reventós J, Doll A. Sedentarism and overweight as risk factors for the detection of prostate cancer and its aggressiveness. *Actas Urol Esp*. 2014;38:232-237.
- 133- Morote J, Ropero J, Planas J, Bastarós JM, Delgado G, Placer J, Celma A, de Torres IM, Carles J, Reventós J, Doll A. Metabolic syndrome increases the risk of aggressive prostate cancer detection. *BJU Int*. 2013;111:1031-1036.

- 134- Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012;62:213–9.
- 135- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Prostate Cancer version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- 136- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Prostate Cancer Early Detection version 1.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- 137- Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 1999;84:976-81.
- 138- Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:431-40.
- 139- Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Shariat SF, Stolzenburg JU, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Wilson TG. Systematic review and metaanalysis of perioperative outcomes and complications after robot assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012;62:431–52.
- 140- O'Connor DT, Burton D, Deftos LJ. Immunoreactive human chromogranin A in diverse polypeptide hormone producing human tumors and normal endocrine tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:1084-6.
- 141- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213–23.
- 142- Passas Martínez J, Rodríguez Antolín A, de la Rosa S. Ecografía en urología. *Actas Urol Esp,* 2002; 26: 650-65.

- 143- Peracchi M, Conte D, Gebbia C, Penati C, Pizzinelli S, Arosio M, Corbetta S, Spada A. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:39-43.
- 144- Pernicová Z, Slabáková E, Kharraishvili G, Bouchal J, Král M, Kunická Z, Machala M, Kozubík A, Souček K. Androgen depletion induces senescence in prostate cancer cells through down-regulation of Skp2. *Neoplasia.* 2011;13:526–36.
- 145- Peters CA, Stock RG, Blacksburn SR, Stone NN. Effect of family history on outcomes in patients treated with definitive brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 1;73:24-9.
- 146- Picchio M, Berardi G, Fodor A, Busnardo E, Crivellaro C, Giovacchini G, Fiorino C, Kirienko M, Incerti E, Messa C, Gianolli L, Di Muzio N. (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1270-9.
- 147- Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med.* 1993; 15;118:793-803.
- 148- Planelles Gomez J, Beltran Armada JM, Alonso Hernandez S, Tarin Planes M, Beamud Cortes M, Gil Salom M. Value of transrectal FNA in the diagnosis of prostate cancer in elderly patients. *Actas Urol Esp.* 2008;32:485-91.
- 149- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999;162:293-306.
- 150- Pontes JE, Choe BK, Rose NR, Ercole C, Pierce JM Jr. Clinical evaluation of immunological methods for detection of serum prostatic acid phosphatase. *J Urol.* 1981;126:363-5.
- 151- Poulsen MH, Petersen H, Højlund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, Steffansen SI, Walter S. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [18

F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [18 F]NaF PET/CT. BJU Int. 2013 Dec 9. doi: 10.1111/bju.12599.

- 152- Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;15;96:1358-67.
- 153- Prabhu GG, Rao MS, Venugopal N. Synchronously performed prostatic fine needle aspiration and core biopsies--an appraisal. *J Postgrad Med.* 1994;40:71-3.
- 154- Prada PJ, Hevia M, Juan G, Abascal JM, de la Rúa A, Abascal R, Fernández J, Rodríguez R. Braquiterapia de baja tasa (I.125) en el cáncer de próstata localizado. Resultados preliminares a 5 años. *Arch Esp Urol.* 2005;58:213.
- 155- Punnen S, Cooperberg MR. The epidemiology of high-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2013;23:331-6.
- 156- Quentin M, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, Albers P, Antoch G, Rabenalt R. Prospective evaluation of MRI-guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound (TRUS)-guided prostate biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels. *J Urol.* 2014 May 24. pii: S0022-5347(14)03683-0.
- 157- Rao F, Keiser HR, O'Connor DT. Malignant and benign pheochromocytoma: chromaffin granule transmitters and the response to medical and surgical treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;971:530-2.
- 158- Reese AC, Landis P, Han M, Epstein JI, Carter HB. Expanded criteria to identify men eligible for active surveillance of low risk prostate cancer at Johns Hopkins: a preliminary analysis. *J Urol.* 2013;190:2033-8.
- 159- Reinhardt D, Helfand BT, Cooper PR, Roehl KA, Catalona WJ, Loeb S. Prostate Cancer Risk Alleles are Associated with Prostate Cancer Volume and Prostate Size. *J Urol.* 2014; 191: 1733-1736.
- 160- Reis LO, Vieira LF, Zani EL, Denardi F, de Oliveira LC, Ferreira U. Assessment of serum chromogranin- A as prognostic factor in high-risk prostate cancer. *J Investig Med.* 2010;58:957– 60.
- 161- Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or

- without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys.* 2006;65:965–74.
- 162- Rodriguez Antolín A, Leiva Galvis O.: Modalidades de supresión hormonal en el cáncer de próstata avanzado. *Revista Médica.* 2005; 52: 78-81.
- 163- Rozet F, Audenet F, Sanchez-Salas R, Galiano M, Barret E, Cathelineau X. Accurate patient selection and multimodal treatment offer the best therapeutic option in high-risk prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13:811-8.
- 164- Roehl KA, Loeb S, Antenor JA, Corbin N, Catalona WJ. Characteristics of patients with familial versus sporadic prostate cancer. *J Urol.* 2006;176:2438-42;
- 165- Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet.* 1992; 11;339:887-9.
- 166- Rouprêt M, Fromont G, Bitker MO, Gattegno B, Vallancien G, Cussenot O. Outcome after radical prostatectomy in young men with or without a family history of prostate cancer. *Urology.* 2006;67:1028-32.
- 167- Ruano R, Martín M, García-Talavera JR, Alférez F, Herrero F, Silva JM, Urrutia M, Zancajo JR. Comportamiento de la Cromogranin A en el seguimiento del cáncer de próstata. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Nuclear. *Rev Esp Med Nucl.* 2002; 21:240.
- 168- Ruano R, Martín M, Silva JM, García-Talavera JR. “Valor de la cromogranin A y el antígeno prostático específico como marcadores séricos en el diagnóstico del cáncer de próstata. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Nuclear. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;23:62.
- 169- Ruano R, Martín M, Silva JM, García-Talavera JR. Cromogranin A and the prostate specific antigen in the diagnosis of prostate cancer patients and benign prostate hyperplasia. XIX Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine EANM'06. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 32: s348.

- 170- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 10;368:138-48.
- 171- Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:879–82.
- 172- Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer.* 2002; 15;95:361-76.
- 173- Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, Stockbrügger RW. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:802-11.
- 174- Sasaki T, Komiya A, Suzuki H, Shimbo M, Ueda T, Akakura K, Ichikawa T. Changes in chromogranin a serum levels during endocrine therapy in metastatic prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2005;48:224-9.
- 175- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187–97.
- 176- Schürmann G, Raeth U, Wiedenmann B, Buhr H, Herfarth C. Serum chromogranin A in the diagnosis and follow-up of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *World J Surg.* 1992;16:697-701.
- 177- Sciarra A, Monti S, Gentile V, Mariotti G, Cardi A, Voria G, Lucera R, Di Silverio F. Variation in chromogranin A serum levels during intermittent

- versus continuous androgen deprivation therapy for prostate adenocarcinoma. *Prostate*. 2003; 15;55:168-79.
- 178- Sciarra A, Voria G, Monti S, Mazzone L, Mariotti G, Pozza M, D'Eramo G, Silverio FD. Clinical understaging in patients with prostate adenocarcinoma submitted to radical prostatectomy: predictive value of serum Chromogranin A. *Prostate*. 2004, 58:421-428.
- 179- Sciarra A, Gentile V, Monti S, Dattilo C, Autran Gomez A, Salciccia S, Pannunzi LP, Toscano V, Di Silverio F. Comparison of chromogranin A, insulin-like growth factor 1 and prostate-specific antigen serum markers in prostate adenocarcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*. 2008;80:68-73.
- 180- Sciarra A, Di Silverio F, Autran AM, Salciccia S, Gentilucci A, Alfarone A, Gentile V. Distribution of high chromogranin A serum levels in patients with nonmetastatic and metastatic prostate adenocarcinoma. *Urol Int*. 2009;82:147-51.
- 181- Slack NH, Karr JP, Chu TM, Murphy GP. An assessment of bone scans for monitoring osseous metastases in patients being treated for prostate carcinoma. *Prostate*. 1980;1:259-70.
- 182- Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, Mulligan ME, Resnik CS, Gannon FH. From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22:1191-216.
- 183- Schröder F, Crawford ED, Axcrone K, Payne H, Keane TE. Androgen deprivation therapy: past, present and future. *BJU Int*. 2012;109 Suppl 6:1-12.
- 184- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määtänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 26;360:1320-8.
- 185- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A,

- Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;15;366:981-90.
- 186- Segal L, Cohen F, Huftejee Z, Savage N. Bcl2 protooncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell. *Arch Pathol Lab Med.* 1994; 118: 616–8.
- 187- Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Miller K, Sieber P, Karsh L, Damião R, Tammela TL, Egerdie B, Van Poppel H, Chin J, Morote J, Gómez-Veiga F, Borkowski T, Ye Z, Kupic A, Dansey R, Goessl C. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379:39–46.
- 188- Segall G, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R, Smith GT; SNM. SNM practice guideline for sodium 18F-fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J Nucl Med.* 2010 ;51:1813-20. Erratum in: *J Nucl Med.* 2011;52:495.
- 189- Seiler D, Randazzo M, Klotz L, Grobholz R, Baumgartner M, Isbarn H, Recker F, Kwiatkowski M. Pathological stage distribution in patients treated with radical prostatectomy reflecting the need for protocol-based active surveillance: results from a contemporary European patient cohort. *BJU Int.* 2012;110:195-200.
- 190- Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014 May 20. [Epub ahead of print].
- 191- Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Brachert M, Lohm G, Miller K, Bartkowiak D, Hinkelbein W, Wiegel T. Salvage radiotherapy after prostatectomy. what is the best time to treat? *Radiother Oncol.* 2012;103:239–43.
- 192- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64:9-29.

- 193- Spiotto MT, Chung TD. STAT3 mediates IL-6-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. *Prostate*. 2000; 42:186–95.
- 194- Sprenger CC, Plymate SR, Reed MJ. Aging-related alterations in the extracellular matrix modulate the microenvironment and influence tumor progression. *Int J Cancer*. 2010; 15;127:2739-48.
- 195- Stenman UH, Abrahamsson PA, Aus G, Lilja H, Bangma C, Hamdy FC, Boccon-Gibod L, Ekman P. Prognostic value of serum markers for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005;216:64-81.
- 196- Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24: 3973–8.
- 197- Stephenson SK, Chang EK, Marks LS. Screening and detection advances in magnetic resonance image-guided prostate biopsy. *Urol Clin North Am*. 2014;41:315-26.
- 198- Sun Y, Niu J, Huang J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *American Journal of Translational Research*. 2009; 1:148–162.
- 199- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502–12.
- 200- Taplin ME, George DJ, Halabi S, Sanford B, Febbo PG, Hennessy KT, Mihos CG, Vogelzang NJ, Small EJ, Kantoff PW. Prognostic significance of plasma chromogranin a levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated in Cancer and Leukemia Group B 9480 study. *Urology*. 2005;66:386-91.
- 201- Terrier JE, Mottet N. Metabolic syndrome and insulin resistance in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation hormone. *Prog Urol*. 2013;23:88-95.
- 202- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-

- specific antigen level $<$ or $=4.0$ ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 27;350:2239-46.
- 203- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181:956–62.
- 204- Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, Walsh PC, Carter HB. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol.* 2011;29:2185-90.
- 205- Tramonti G, Ferdeghini M, Annichiarico C, Norpoth M, Donadio C, Bianchi R, Bianchi C. Relationship between renal function and blood level of chromogranin A. *Ren Fail.* 2001;23:449-57.
- 206- Uysal-Onganer P, Kawano Y, Caro M, Walker MM, Diez S, Darrington RS, Waxman J, Kypta RM. Wnt-11 promotes neuroendocrine-like differentiation, survival and migration of prostate cancer cells. *Mol Cancer.* 2010;9:55.
- 207- Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53:253–9.
- 208- Vashi AR, Oesterling JE. Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:337-44.
- 209- Volante M, Rindi G, Papotti M. The grey zone between pure (neuro) endocrine and non-(neuro) endocrine tumors: a comment on concepts and classification of mixed exocrine-endocrine neoplasms. *Virchows Arch.* 2006;449:499–506.
- 210- Voulgaris S, Nobes JP, Laing RW, Langley SE. State-of-the-art: prostate LDR brachytherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008; 11:237–40.
- 211- Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005;95:751–6.

- 212- Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W, NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 Investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;378:2104–11.
- 213- Weinstein MH, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy. *Hum Pathol*. 1996;27:683-7
- 214- Wiedenmann B, Huttner WB. Synaptophysin and chromogranins / secretogranins widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1989;58:95-121.
- 215- Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96–02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009;27:2924–30.
- 216- Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Stöckle M, Rube C, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hofmann R, Engenhart-Cabillic R, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol*. 2014 Mar 21. pii: S0302-2838(14)00247-4.
- 217- Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet*. 2009;373:301–8.

- 218- Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJ. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2013;34:935-45.
- 219- Wu C, Huang J. Phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT-mammalian target of rapamycin pathway is essential for neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *J Biol Chem* 2006;282:3571–83.
- 220- Wu JT, Wu TL, Chang CP, Tsao KC, Sun CF. Different patterns of serum chromogranin A in patients with prostate cancer with and without undergoing hormonal therapy. *J Clin Lab Anal.* 1999; 13: 308-11.
- 221- Wu JT, Erickson AJ, Tsao KC, Wu TL, Sun CF. Elevated serum chromogranin A is detectable in patients with carcinomas at advanced disease stages. *Ann Clin Lab Sci.* 2000 ;30:175-8.
- 222- Xu N, Rossi PJ, Jani AB. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 gy to 81.0 gy in prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2011;34:11-5.
- 223- Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocrine-Related Cancer.* 2007; 14:531-547.
- 224- Zhang LM, Jiang HW, Tong SJ, Zhu HQ, Liu J, Ding Q. Prostate-specific antigen kinetics under androgen deprivation therapy and prostate cancer prognosis. *Urol Int.* 2013;91:38-48.
- 225- Zhang Y, Shi H, Gu Y, Xiu Y, Li B, Zhu W, Chen S, Yu H. Differential diagnostic value of single-photon emission computed tomography/spiral computed tomography with Tc-99m-methylene diphosphonate in patients with spinal lesions. *Nucl Med Commun.* 2011;32:1194-200.
- 226- Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C, Kovylyna M, Aldaoud N, Fleshner N, Finelli A, Klotz L, Sykes J, Lockwood G, van der Kwast TH. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst.* 2013;17:105:1050-8.