

Trabajo de investigación bibliográfica sobre medicina basada en la evidencia en el manejo inicial del cáncer de próstata*

Evidence based medicine bibliographic review on earlier prostate cancer

Dres. Mazza O.¹,

Ameri, C.²;

Borghì, M.³;

Rizzi, A.O.¹;

Rozanec, J.J.⁴;

Giúdice, C.⁵;

Contreras, P.²

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico temprano del cáncer de próstata y la implementación de los tratamientos curativos dan lugar a decisiones, a veces con opciones opuestas o controvertidas, pero cuyas líneas de acción (todas) tendrán un sustento bibliográfico. Algunas decisiones están reservadas al profesional actuante como: ¿cuál es el valor de corte del antígeno prostático específico (PSA) para indicar la biopsia?; ¿cuál es el número de tomas adecuado?; ¿cuál es la conducta acertada luego de efectuar una prostatectomía radical si los márgenes son positivos o hay recidiva bioquímica? o ¿cuál es la utilidad de la neoadyuvancia hormonal? Existen también otras opciones, las que con la adecuada información pueden ser resueltas con el paciente, en lo atinente al tipo de tratamiento quirúrgico o radiante.

Las bases de nuestra educación médica están sustentadas en la toma de decisión basada en la experiencia. Esta experiencia nos llega a través de los conocimientos adquiridos en la Facultad de Medicina, los aportados por la educación médica continua del postgrado, las lecturas seleccionadas y lo que podríamos denominar experiencia cruda como las pruebas de ensayo y error a las que nos vemos sometidos en nuestra práctica cotidiana y a las habilidades y tendencias que nos guían hacia el camino más conveniente, pero no siempre el más acertado.

La medicina basada en la evidencia se inicia como una herramienta para sustentar un proceso educativo, basado en la solución de problemas, en la Universidad de McMaster –Canadá– que se ha transformado en una herramienta analítica para la toma de decisiones. Quienes tratan de imponer este criterio sobre la medicina basada en la experiencia aducen que en esta última, sólo el 20% de la práctica médica se basa en hechos de rigurosa efectividad, y han transformado a la medicina basada en la evidencia en una estrategia idónea para mejorar la educación, la calidad del trabajo médico, la utilización racional de recursos y la auditoría de los servicios médicos prestados. Sin retirar los créditos a la medicina basada en la experiencia, analizaremos cinco interrogantes del diagnóstico y tratamiento temprano del carcinoma de próstata a la luz de la medicina basada en la evidencia utilizando como herramientas la clasificación de los niveles de evidencia (Tabla 1), el grado de recomendación emergente de ellos (Tabla 2), y finalmente el Factor de Impacto de las principales comunicaciones consultadas. El Factor de Impacto es la frecuencia con la cual un artí-

1 Hospital Nacional de Clínicas "José de San Martín"

2 Hospital Alemán de Buenos Aires

3 Centro de Diagnóstico Urológico

4 Hospital Británico

5 Hospital Italiano

* Desarrollado en el XXXII Congreso Argentino de Urología, Buenos Aires, Argentina.

culo promedio de una revista ha sido citado en un período o año determinado, y se calcula dividiendo el número de citaciones del año en curso entre los artículos publicados por dicha revista en los dos años precedentes. La Tabla 3 muestra el Factor de Impacto de las principales publicaciones empleadas en esta revisión.

La medicina basada en la evidencia es una herramienta objetiva, convincente y ciertamente útil, pero jamás deberá reemplazar la capacidad que tiene todo médico en la toma de sus decisiones.

Nivel de evidencia 1

Metaanálisis de estudios randomizados y controlados
Estudios randomizados y controlados

Nivel de evidencia 2

Estudio prospectivo, no randomizado, controlado
Estudio retrospectivo, no randomizado con controles históricos

Nivel de evidencia 3

Estudios observacionales de casos

Nivel de evidencia 4

Estudios de corte transversal
Vigilancia epidemiológica
Serie de casos
Información basada en registros
Comité de expertos
Conferencia de consenso

Nivel de evidencia 5

Investigación de bancos de datos
Apreciaciones basadas en la fisiología
Apreciaciones de expertos
Comunicaciones de casos, simples o anecdóticos
Evidencia empírica
Planteo de hipótesis

Tabla 1. Niveles de evidencia

Grado A	Satisfactorio*	nivel de evidencia 1
Grado B	Razonable	nivel de evidencia 2 y 3
Grado C	Pobre	nivel de evidencia 4
Grado D	Muy Pobre	nivel de evidencia 5

* Grado de recomendación *satisfactorio* para la enfermedad o situación que está siendo considerada (adaptado de Cook DL, Sackett DL, US Department of Health Services)

Tabla 2. Grados de recomendación

JAMA	11,35
J of Clinical Oncology	8,53
Prostate	3,80
J of Urology	3,19
Urologic Clinics of NA	2,35
Int J Radiation Biology	2,35
Urology	1,71
British J of Urology	1,69
European Urology	1,16

Tabla 3. Factor de impacto de las publicaciones revisadas

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute, Health Professional version: Levels of evidence for adult cancer treatment studies. 2003, www.cancer.gov.
2. Echeverry Raad J. Medicina basada en evidencia. Una estrategia para la actualización y la toma de decisiones clínicas. *Urología panamericana*; 2000, 12: 9-25.

PROF. DR. OSVALDO MAZZA
omazza@fibertel.com.ar

VARIABLES DEL PSA EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE LA PRÓSTATA

El antígeno prostático específico (PSA) es la determinación más sensitiva y no invasiva para el diagnóstico temprano del cáncer de la próstata.

Permite seleccionar la población a biopsiarse con un menor número de biopsias innecesarias y hallar al tumor en una etapa preclínica y con ello llegar a un tratamiento temprano del cáncer para obtener un mejor pronóstico.

El PSA fue descubierto por Hara en 1971 en el plasma seminal y lo denominó gamma semino proteína, Wang en 1979 lo aisló en el tejido prostático y fue quien lo denominó PSA y en el año 1980 Papsidiero desarrolló el test para su determinación en el plasma, comenzando desde allí la instrumentación de los exámenes periódicos.

El PSA es una proteasa de la familia de las kalikreínas secretada por el epitelio de los acinos prostáticos y glándulas periuretrales, el 85% se halla conjugado a enzimas inhibitoras de las proteasas, el mayor porcentaje a alfa 1 antiqumiotripsina y en menor escala a alfa 2 macroglobulina, el 15% se halla como PSA libre, la re-

lación entre ambos PSA libre y total se utiliza para seleccionar los pacientes a biopsiar cuando el valor está por debajo de 10 ng/ml.

El PSA es órgano dependiente y no cáncer dependiente, lo cual significa que no necesariamente las alteraciones de sus valores significa la presencia de un cáncer.

VARIABLES FISIOLÓGICAS EN LA DETERMINACIÓN DEL PSA

Se analizó la variación del PSA en 169 casos a los 4 y 21 días en 2 años diferentes en el rango de 4 y 10 ng/ml. En el año 1992 fueron 91 casos y la diferencia en 4 días fue del 10,5% y a los 21 días el 23,5%; en el año 1994 fueron 78 casos y la variable a 4 días fue 11,8% y a los 21, 31,7%.

Como conclusión con una Evidencia 2 y Recomendación B en iguales condiciones el PSA tiene variables fisiológicas de un 10% a 4 días y 23 a 30% a 21 días.¹

VALOR DE CORTE PARA BIOPSIA DEL PSA. RELACIÓN PSA LIBRE/TOTAL

De inicio se utilizaba para la biopsia pacientes con PSA mayor de 4 ng/ml, este valor absoluto tenía baja sensibilidad y especificidad, por ello se utilizó la relación PSA libre/total, con el cáncer el PSA libre disminuye en relación con el PSA conjugado, con valores de corte de dicha relación entre 20 y 25% se logró mejorar la selección de pacientes a biopsiar por discriminar entre pacientes con cáncer e hipertrofia benigna (HPB), el disminuir el número de biopsias innecesarias no afectó el porcentaje de detección de cáncer.

La relación PSA libre/total no tiene diferencias entre tumor localizado y tumor metastásico.

Conclusión con Evidencia 1 y Recomendación A la relación PSA libre/total en el rango de 2,5 a 10 ng/ml permite seleccionar a los pacientes para biopsia con un corte de 20 a 25%.

No se pudo hacer recomendación de un valor de corte definitivo por problemas metodológicos que no permiten realizar un metaanálisis de las publicaciones (21 trabajos revisados).^{2, 3, 4, 5}

PSA 2,5 A 4 NG/ML.

Con el objeto de mejorar el pronóstico del cáncer prostático, en base a hallar mayor porcentaje de tumores órganoconfinados, se determinó utilizar como valor de corte 2,5 ng/ml, con ello aumenta de un 70% (valor de corte 4 ng/ml) de tumores órganoconfinado a un 80%.

El valor de 2,5 a 4 ng/ml se halla entre 4 a 10% de los grupos examinados y de ellos se halló tumor en un 22 a 25% con un Gleason <7 en el 85 a 91% de los casos, tumores insignificantes (definidos por Epstein y Terris) se encontraron en un 5 a 7%, estos son tumores con Gleason <7 y volumen menor a 5 cc y que no tienen capacidad evolutiva. Para la selección de pacientes a biopsiar en dicho rango se debe ajustar también a la relación libre/total.

Conclusión con Evidencia 1 y 2 y Recomendación A y B utilizando un PSA de 2,5 se logra hallar un 80% de tumores órganoconfinados y de bajo grado de malignidad.^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}

DENSIDAD DEL PSA

Es la relación entre el PSA y el peso de la próstata donde por encima de 0,15 es sospechosa de cáncer y no de hipertrofia benigna, en un estudio multicéntrico (41 cánceres y 21 HBP) la densidad media para el cáncer fue de 0,581 y para hipertrofia benigna 0,044, ningún paciente con HPB tuvo una densidad mayor a 0,117.

Si se utiliza la densidad como única variable se omitirán un 50% de cánceres.

Conclusión con Evidencia 2 y Recomendación B no se debe usar la densidad como única variable para el diagnóstico de cáncer.¹³

VELOCIDAD DEL PSA

La utilidad de la velocidad del aumento del valor del PSA en el tiempo como sospecha de neoplasia fue introducido por Carter en 1992, se considera sugestivo a partir de un aumento de 0,75 ng/ml o más, a partir de un valor de corte de 4 ng/ml, en el curso de un año.

Tomando como valor de corte 2,5 ng/ml el aumento anual que indica sospecha de tumor es de 0,20 ng/ml.

Conclusión con Evidencia 2 y Recomendación B una velocidad de crecimiento anual por encima de 0,75 y 0,20 ng/ml con valores de 4 y 2,5 ng/ml es indicativo de biopsia.^{13, 14}

GRUPOS DE ALTO RIESGO

El antecedente familiar tiene un fuerte impacto en la frecuencia del cáncer prostático, 10 a 15% de los pacientes tienen antecedentes familiares; con 2 o 3 familiares hay 5 a 11 veces más posibilidades de neoplasia.

Un estudio con 1.227 pacientes entre 40 y 49 años comparado con grupo control se halló que con antecedentes familiares tenían mayor PSA (10,7 y 7%), tacto

rectal sospechoso (4,7 y 3,4%), riesgo de cáncer (1,9 y 0,9%) y biopsia positiva (11 y 6%).

De 187 casos con antecedentes familiares se hallaron 3,3% de cánceres con una media de 43 años de edad, población control 0,7% de cánceres.

Sobre 6.390 casos cuando el padre está afectado hay un 4,8% de cánceres y con un hermano el 10,2%, en el grupo control sin antecedentes familiares 3,9%.

Conclusión con Evidencia 1 y Recomendación 1 y 2 población con antecedentes familiares directos de cáncer presentan mayor predisposición que la población general y deben comenzar con los chequeos a los 40 años con 2 familiares y a los 45 años con 1 familiar.^{9, 15, 16}

CONCLUSIONES

1. La determinación del PSA es el mejor examen no invasivo para el diagnóstico precoz del cáncer de la próstata.
2. En iguales condiciones el valor de PSA tiene variables normales.
3. Disminuyendo el nivel de corte a 2,5 ng/ml aumentamos la posibilidad de hallar tumores organoconfinados.
4. La determinación de la relación PSAlibre/total permite reducir el número de biopsias innecesarias. No se pudo determinar el porcentaje estándar de dicha relación, varía entre 20 a 25%.
5. La velocidad de crecimiento anual del PSA es una variable a considerar.
6. La densidad del PSA como única variable no tiene utilidad.
7. Paciente con antecedentes familiares de cáncer deben comenzar en edad más temprana sus controles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prestigiacomo A, Stamey T.: Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4 a 10 ng/ml range in male volunteers. *J. Urol.* 155: 1977; 1996.
2. Gann P.H.: Strategies combining total and percent prostate specific antigen for detecting prostate cancer: A prospective evaluation. *J. Urol.* 167: 2427; 2002.
3. Wolf J.M.: Free-to-total prostate-specific antigen serum concentrations in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Urology* 78: 409; 1996. EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials.
4. Apporva R.V.: Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. Subject review. *Mayo Clin. Proc.* Vol 72, abril 1997.
5. Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, Medline 1986 a 1997. Universidad de York, 2003.
6. Polascik T. y col.: Prostate specific antigen: A decade of

discovery. What we have learned and where we are going. *J. Urol.* 162: 293; 1999.

7. Smith D. y col.: Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white man. *J. Urol.* 160: 1734; 1998.
8. Rochl K. y col.: Robustness of free prostate antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2,6 a 4 ng/ml range. *J. Urol.* 168: 922, 2002.
9. Browley O. y Garnick M.: Uptodate Vol 11 No. 2, 2003.
10. Schröder F. Prostate cancer detection at low prostate antigen. *J. Urol.* 163: 806; 2000.
11. Catalona y col.: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 a 4 ng/ml and benign prostate examination. *JAMA* 277: 1452; 1997.
12. Babaian J.R.: The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2,5 and 4 ng/ml. Relation to biopsy strategy. *J. Urol.* 165: 806; 2000.
13. Brawer M. and Garnik M.: Density and velocity of PSA. Uptodate 2003.
14. Fang M. and Carter W.: PSA velocity for assessing cancer risk in men with PSA levels between 2 and 4 ng/ml. *Urology* 59: 889; 2002.
15. Catalona W y col.: Screening for prostate cancer in high risk populations. *J. Urol.* 168: 1980; 2002.
16. Valeri T.: Targeted screening for prostate cancer in high risk families: Early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J. Urol.* 168: 483; 2002.

DR. CARLOS A. AMERI
cameri@intramed.net.ar

ESQUEMAS DE BIOPSIAS

La Ecografía Transrectal (ETP) y la biopsia (bx) prostática han evolucionado desde sus comienzos, a mediados de los '80. La imagen hipoeoica ha sido el primer evento importante, al describir el patrón de imagen del Cáncer de Próstata (CaP). Posteriormente, K. Hodge¹ describe que, realizando 6 tomas, 3 por lóbulo, el índice de positividad es superior a la bx de la imagen. Su hallazgo es considerado, desde entonces, el Estándar de Oro entre los esquemas de bxs.

Sin embargo, estudios de bxs. seriales con sextantes¹², han mostrado que el sextante pierde la mitad de los CaP.

En 1997, Aus⁴ muestra en un estudio retrospectivo que, el mayor número de tomas biopsias aumenta el porcentaje de positividad. Este trabajo, si bien desde el punto de vista metodológico es defectuoso, fue el primero en demostrar que hacía falta más número de tomas.

Asimismo, el grupo de Stanford, con Martha Terris y Thomas Stamey,^{2,3} muestra que las biopsias laterales tienen mayor positividad que las mediales.

Estos últimos datos revelan que es importante

tanto el número de tomas como la ubicación de las mismas.

Con posterioridad a estos trabajos se describieron distintos esquemas que combinan el aumento de biopsias con los sitios alternativos. Todos tienen en común al sextante, al que le agregan las zonas alternativas. Pasamos a evaluar los distintos esquemas propuestos para la biopsia de próstata. Para que la comparación sea válida, sólo se toman los pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml.

- El esquema de 5 regiones⁵ agrega al sextante 2 tomas laterales por lóbulo, y 3 tomas en la línea media. Tienen un índice de detección del 28%, siendo el 55% de éstos en las zonas alternativas, siendo la zona lateral la más representativa.
- Chang y Presti⁶ describen su esquema en 1998, hallando un 36% de positividad, concluyendo que las biopsias laterales tienen mayor positividad y correlacionan con las imágenes sospechosas. Este esquema pasa a ser desde entonces, el de mayor aceptación.
- Los Hospitales de Toronto y el Anderson de Houston, TX, proponen un esquema que llaman de 11 tomas⁷. Incluyen al sextante 1 toma lateral, 1 toma de la línea media, 1 toma de cada Zona Transicional, concluyendo que el esquema incrementa del 20 al 30% de positividad, siendo las biopsias laterales (que llaman del cuerno anterior) las que agregan mayor positividad.
- V. Ravery primero y J. Gore^{8,9} posteriormente proponen un esquema en el que agregan al sextante 3 tomas laterales por lóbulo, buscando optimizar los mejores resultados de los estudios anteriores. Ambos autores concluyen que el agregado de las biopsias laterales mejora los índices de detección. J. Gore hace un exhaustivo estudio estadístico, concluyendo que, eliminando la biopsia medial del sextante, se diagnostican el 98% de los CaP de su grupo.
- Otro dato importante es que el 38% de los pacientes tenían una sola biopsia positiva en el grupo con PSA entre 4 y 10 ng/ml.
- La biopsia por saturación¹⁰ es la máxima expresión de mapeo prostático, sin embargo ésta ha sido usada sólo para las re-biopsias. Se realiza haciendo un mapeo radial en distintos planos en sentido céfalocaudal.
- Si bien hay otros esquemas propuestos en la literatura, no se los describen debido a que, por poco prácticos o por no haber sido corroborados por otros autores, han sido abandonados.

Los factores pronósticos, coincidentes en la mayoría de los trabajos, han sido el PSA entre 4 y 10 ng/ml, la biopsia previa negativa, el Volumen Prostático (VPT)

mayor de 50 ml., la Densidad de PSA y el TR no sospechoso¹¹.

CONCLUSIONES

Aún no está definido cuál es el mejor esquema de biopsia (recomendación B)

El sextante es insuficiente como esquema, ya que pierde un número considerable de CaP, dependiendo del valor de PSA del paciente (recomendación B).

Las biopsias laterales son preponderantes a las mediales (sextante), sobre todo en pacientes con PSA bajo (recomendación B).

Son necesarias 2-3 biopsias para descartar el CaP, dependiendo del valor de PSA y esquema usado (recomendación B).

El esquema mínimo debe contener 10-12 tacos (recomendación B).

El PSA bajo, el TR no sospechoso y el VPT elevado son factores predictivos de mayor número de biopsias (recomendación B).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hodge K. K., Mc Neal J., Terris M., Stamey T.: Random systematic versus directed ultrasound guided sextant core biopsies of the prostate. *J. Urol* 142, 71-74, 1989.
2. Stamey T. A.: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urol* 45; 2-12, 1995.
3. Terris M., McNeal J. Stamey T.: Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J. Urol* 148, 829-832, Sept 1992.
4. Aus G., Ahlgren G. Hugosson J.: Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related of serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scan J Urol Nephrol* 31; 541-544, 1997.
5. Eskew L., Basre R., McCulloch D.: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate. *J. Urol* 157; 199-203, 1997.
6. Chang J., Shinohara K., Presti J.: Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J. Urol* 160; 2111-2114, 1998.
7. Babaian RJ, Toi A Kamoi K: A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J. Urol* 163; 152-57, 2000.
8. Ravery V, Goldblatt, Roger B: Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J. Urol* 164: 393-397, 2000.
9. Gore JL, Shariat S, Miles B.: Optimal combination of sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer.: *J. Urol* 164 (5): 1554-1559, 2001.
10. Borboroglu P, Comer S, Riffenburgh R.: Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J. Urol* 163 (1), 158-162, 2000.

11. De la Taille A., Antiphon P., Salomón L.: Prospective evaluation of a 21 sample needle biopsy procedure designed to improve the cancer detection rate: *Urol.* 61 (6) 1181-1186, 2003.
12. Dvajan B., Ravery V., Zlotta A.: Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J. Urol.* 2001; 166 (5): 1679-1683.

DR. MARCELO BORGHI
 mborghi@cdu.com.ar

¿MEJORA LA NEOADYUVANCIA HORMONAL LOS RESULTADOS DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL

La meta de la prostatectomía radical (PR) es la completa resección de todas las células neoplásicas. Desafortunadamente, aun en pacientes cuidadosamente seleccionados, dos tercios de los tumores clínicamente confinados están subestadificados y márgenes positivos son reportados luego de la PR entre 30-60%.

El uso actual de la neoadyuvancia hormonal (NAH) se basa en la hipótesis de la apoptosis y de la disminución de la proliferación de las células neoplásicas, siendo utilizados los agonistas LH-RH y antianandrógenos desde 1990 para reducir el porcentaje de márgenes positivos y, por consiguiente, mejorar los resultados de la PR.

Pero realmente ¿la neoadyuvancia hormonal mejora los resultados de la PR?

Las bases de datos consultadas para abordar el tema fueron, principalmente, *Medline* y *Cochrane*. De la búsqueda, evaluación y selección consensuada de trabajos publicados e indexados con la mayor evidencia posible, se llega a las siguientes conclusiones:

1. La regresión patológica y bioquímica prolongada que ocurre en los tumores de próstata entre 3-8 meses de NAH sugieren que la duración óptima de dicha terapia es mayor a 3 meses.

Randomized comparative study of 3 versus 8 months neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy. Biochemical and pathological effects.

Martin E. Gleave y col.

Canadian Uro-Oncology Group
J. Urol. 166, 500-507, Agosto 2001.

Randomizado, prospectivo fase 3, multicéntrico.
 Agosto 1995-Abril 1998

Nivel de evidencia: 1 Recomendación: A

2. A pesar de una significativa disminución de los márgenes positivos en los pacientes que recibieron 3 meses de deprivación hormonal antes de la prostatectomía radical no hay diferencias en los promedios de recurrencia.

Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in prostate cancer: 5 year results.

Mark S. Soloway y col.

J. Urol. 167, 112-116, Enero 2000.

Randomizado, prospectivo, multicéntrico (27 instituciones). Febrero 1992-Abril 1994

Nivel de evidencia: 1 Recomendación: A

3. Luego de 6 años de seguimiento no hubo beneficios otorgados por 3 meses de NAH. La mejoría fue vista en el grupo de alto riesgo (PSA > 20 ng/l). Se requieren investigaciones extensas para garantizar los beneficios en este grupo de pacientes.

Long-term follow-up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy.

L. H. Klotz y col.

Canadian Uro-Oncology Group

J. Urol. 170, 791-794, Septiembre 2003.

Randomizado, prospectivo y multicéntrico (14 centros). Enero 1993-Abril 1994. Seguimiento medio 6 años.

Nivel de evidencia: 1 Recomendación: A

4. La neoadyuvancia hormonal seguida de prostatectomía radical es razonable y apropiada para pacientes con ca. de próstata T3.

Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate. 5 years follow-up. Phase II Southwest Oncology Group Study 9109.

Isaac J. Powell y col.

J. Urol. 168, 2016-2019, Noviembre 2001.

Estudio Fase II no randomizado pero controlado, multiinstitucional, Diciembre 1993-October 1996.

Nivel de evidencia: 2 Recomendación: B

DR. ALFREDO O. RIZZI
 aorizzi@intramed.net.ar

PROSTATECTOMÍA RADICAL. MÁRGENES QUIRÚRGICOS POSITIVOS

Ante el diagnóstico de un carcinoma de próstata localizado existe la posibilidad de observarlo, indicar una terapia radiante o una prostatectomía radical. Se ha demostrado, en un estudio prospectivo y randomizado, que con la prostatectomía radical se disminuye la mortalidad específica por cáncer, la tasa de progresión local y la tasa de desarrollo de metástasis respecto de la observación¹ (nivel de evidencia 1).

El objetivo primario de la prostatectomía radical es la exéresis completa del tumor, hecho que se ve ensombrecido cuando el examen histopatológico detecta la presencia de márgenes quirúrgicos comprometidos. Se nos plantea, entonces, la siguiente pregunta: ¿cómo debemos posicionarnos ante la presencia de márgenes quirúrgicos positivos?

DEFINICIÓN DE MARGEN QUIRÚRGICO POSITIVO (MQ+)

Varias fueron las definiciones de márgenes quirúrgicos positivos. *Van den Ouden*² considera que un tumor que se encuentra en los 5 mm distales de la próstata es un MQ+.

Para *Zietman*³, un MQ es positivo cuando el tumor se encuentra a menos de 1 mm del margen de resección. Pero la mayoría de los patólogos, y el Colegio Americano de Patólogos se han puesto de acuerdo en seguir los lineamientos de *Epstein*⁴, quien define como MQ+ cuando el tumor alcanza la superficie de la próstata en el punto reseado por el cirujano. El tumor debe estar en contacto con la tinta china, y la sola aproximación del tumor a la superficie de la próstata, aunque sea menos de 0,1 mm, no debe ser considerado como un MQ+⁵.

Centro	Órgano-confinado	Margen positivo	VS+	pN+
Johns Hopkins	51	11	5	6,0
Mayo Clinic	47	24	-	10,5
Baylor College	59,8	12,8	8,1	6,9
Washington	64,2	20,9	8,7	1,7
H. Británico	54,6	18,4	11,0	2,6
CaPSURE		34		

Tabla 1. Márgenes positivos y estadificación post-prostatectomía radical.

FRECUENCIA Y LOCALIZACIÓN DE MQ+ EN LAS PROSTATECTOMÍAS RADICALES

La presencia de MQ+ es muy variable y pese a la mejora de la técnicas quirúrgicas y a una mejor selección de los pacientes, en las series de prostatectomía radical oscilan entre 11 y 38% (Tabla 1)⁶. Podríamos aseverar que 1 a 3 de cada 10 pacientes operados presentará un MQ+. La localización más frecuente de MQ+ será para la mayoría de los autores a nivel del pico prostático, mientras que para otros será a nivel posterior o posterolateral (Tabla 2)⁷.

ORIGEN DE LOS MQ+ - PREVENCIÓN

Los MQ+ pueden presentarse a causa de una incisión de un tumor intraprostático, dejando parte de la cápsula prostática en el paciente. Podemos catalogar a los mismos de iatrogénicos, por una deficiencia en la técnica quirúrgica. En este caso, una prolija técnica quirúrgica podría prevenir este tipo de MQ+. Las distintas series con prostatectomías radicales retropúbicas, perineales o laparoscópicas no muestran diferencias en la incidencia de los MQ+, aunque sí puede haber algunas diferencias en la localización de los mismos.

La preservación de las bandeletas neurovasculares ha sido planteada como posible causa de MQ+. *Patrick Walsh* señala que sobre 500 prostatectomías radicales realizadas desde 1982 a 1988 los MQ+ a nivel de las bandeletas neurovasculares se presentaron en 24 pacientes (5%), pero de estos MQ+, solamente en 10 pacientes (2%) el MQ+ fue único. Con un seguimiento de 12 años, el PSA no fue detectable en el 58% de los pacientes con MQ+. Si las bandeletas neurovasculares hubieran sido removidas uni o bilateralmente en estos 500 pacientes, se podría haber reducido la progresión bioquímica solamente en 4 pacientes (0,8%)⁸.

También puede darse el caso en que el MQ sea positivo por una resección incompleta de un tumor extra-

Centro	Sitios de margen quirúrgico positivo					
	apical	post-lat.	post.	ant.	c.ves.	M
Johns Hopkins	22	14	17	0	6	41
Mayo Clinic	31	13	35	25	7	
Baylor College T1	25	38	0	38	0	
Baylor College T2	11	61	22	5	0	

Tabla 2. Sitios de margen quirúrgico positivo.

prostático (no iatrogénico). Aquí es fundamental una mejor selección de los pacientes para prevenir este tipo de márgenes positivos.

Epstein relata la dificultad técnica en la interpretación del pico prostático según la técnica utilizada en la inclusión y corte, y señala que en la revisión de varias patologías informadas por otros patólogos como MQ+, él los hubiera informado como negativos.

MQ+ Y RIESGO DE RECIDIVA

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos ha demostrado ser un factor independiente de riesgo de recidiva post-prostatectomía radical. Este riesgo estaría aumentado x 1,68 (Blute)⁹, x 2,6 (Grossfeld)¹⁰, o x 4 (Scardino)¹¹. Podemos esperar que 1 de cada 2 pacientes con MQ+ progrese. ¿Por qué puede no progresar un paciente con MQ+? Una de las posibilidades es que no quede tumor residual, porque el corte pasaba exactamente sobre la superficie tumoral, o por un artefacto de técnica histopatológica. Otra posibilidad es que el tumor residual haya sido destruido por la injuria quirúrgica, isquemia o fibrosis.

PLANTEO DEL PROBLEMA

1. ¿Existe algún tratamiento efectivo para los MQ+?
2. ¿Deben ser tratados todos los pacientes con MQ+, teniendo en cuenta que el 50% de ellos serán tratados innecesariamente?
3. ¿Es mejor esperar y tratar solamente a aquellos pacientes que progresen?

Considerando que un MQ+ puede significar enfermedad local, si se plantea algún tratamiento éste debería ser local. La radioterapia externa cumple con este requisito.

En la Mayo Clinic, en el período 1987-1996 se realizaron 3.771 prostatectomías radicales que fueron estadios pT2. Se seleccionaron finalmente 76 pacientes con margen quirúrgico positivo, tratados con RT adyuvante, y se compararon con un grupo control de 76 pacientes equivalentes en estadio, Gleason, ploidía y PSA. Evaluados a 5 años el 88% de los pacientes con tratamiento adyuvante con RT se encontraban sin evidencia bioquímica de enfermedad versus 59% de los no tratados (0,005)¹². Paulson, con un seguimiento a 10 años encuentra una diferencia de 70 versus 50% (p 0,009)¹³. Podemos aseverar que *pacientes con un estadio localizado y un margen quirúrgico positivo, pueden tener un menor índice de recidiva bioquímica a 5-10 años con RT adyuvante* (Nivel de evidencia 2). Cuando se analizan los resultados en términos de sobrevida las diferencias no

son tan notables. La Universidad de Colorado estudió 508 pacientes pT3 N0 M0, divididos en tres brazos, RT adyuvante, RT de salvataje o nada, y observó igual sobrevida en las tres ramas a los 57 meses¹⁴. En la Mayo Clinic de Scottsdale se estudiaron 288 pacientes pT3-pT4, divididos en dos ramas RT adyuvante u observación, y a los 5 años obtuvieron una sobrevida de 92% en cada brazo¹⁵. La problemática del análisis de estos estudios reside en: 1) muchas series observacionales muestran los resultados de la RT en estadios pT3 y/o MQ+; 2) los estudios de estadificación son incompletos en otras series y; 3) otros estudios tratan grupos heterogéneos de pacientes, p. ej. pacientes con pN+, o con tratamiento hormonal, etc. Si bien la RT adyuvante ofrece un mayor tiempo libre de recidiva bioquímica, ningún estudio demuestra que mejore la sobrevida (nivel de evidencia 4).

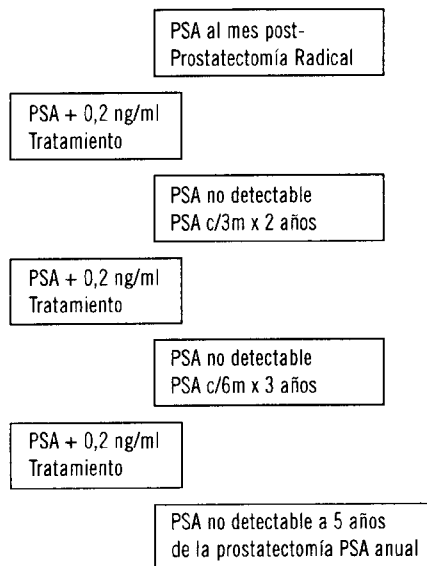
La ventaja de indicar la RT como rescate (ante la elevación del PSA) es que se tratan solamente los pacientes con enfermedad residual. Muchos trabajos han demostrado que se logran reducir los niveles de PSA a 0^{16,17,18,19}. Si bien hay trabajos que demuestran mejor control del PSA a 5 años con RT adyuvante²⁰ (179p, 88 versus 45%), otros no demuestran estas ventajas¹⁸.

¿Y si el paciente persiste con PSA elevado luego de la prostatectomía radical?

Hay varios estudios que indican que la persistencia de PSA elevado post-prostatectomía no presenta una buena respuesta a la RT, y podría deberse más a una enfermedad diseminada que a la persistencia local de enfermedad (nivel de evidencia 3)^{18,21,22}. El comité de expertos del *National Comprehensive Cancer Network* se expide diciendo que ante los MQ+ post-prostatectomía radical serán válidas la observación o la RT (nivel de recomendación C). Uno de los protocolos propuestos por el Dr. César Ercole en el Congreso Europeo de Urología en Madrid 2003, fue el que se ve en la página siguiente:

CONCLUSIONES

- Uno de cada dos pacientes con márgenes positivos no presenta progresión de su enfermedad.
- Los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos presentan mayor riesgo de recidiva tumoral.
- La persistencia de niveles de PSA elevados post-prostatectomía pueden deberse a enfermedad a distancia más que a enfermedad local (NE3).
- La RT adyuvante ha demostrado ser efectiva en el control local de la enfermedad, pero no tendría impacto en la sobrevida específica o global (NE4)



- La RT adyuvante (dentro de los 6 meses de la cirugía) podría ser más efectiva en el control bioquímico de la enfermedad que la RT realizada al elevarse el PSA (rescate) (NE2), pero el 50% de los pacientes estaría siendo tratado innecesariamente.

Hay dos estudios clínicos controlados aleatorios en Fase 3 que van a dilucidar la utilidad de la RT en márgenes positivos, ya que randomizan pacientes en observación o RT (SWOG9887/INT0086 y EORTC estudio 22911). Estos estudios podrán tener un nivel de evidencia 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holmberg, L., MD, PhD.; Bill-Axelson, A., MD; Helgesen, F, MD y col., for the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N. Eng. J. Med.*, 347, N° 11, 2002.
2. van den Ouden, D.; Bentvelsen, F. M.; Boevé, E. R. y Schroder, F. H.: Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. *Brit. J. Urol.*, 72: 489, 1993.
3. Zietman, A. L.; Coen, J. J.; Shipley, W. U. y col.: Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of prostate: analysis of freedom from PSA failure. *Urology*, 42: 292, 1993.
4. Epstein, J. I.: Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection: the significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am. J. Surg. Pathol.*, 14: 626, 1990.
5. Epstein, J. L.; Sauvageot, J.: Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J. Urol.*, 157: 241, 1997.

6. Lepor, H., MD: *Clínicas Urológicas de Norteamérica*, 617: 3, 2001.
7. Epstein, J. L.: Pathological assessment of the surgical specimen. *Urol. Clin. North Am.*, 28: 3, 567-594, 2001.
8. Walsh, P.: *Radical retropubic prostatectomy*. PG Course, Chicago, AUA, 2003.
9. Blute, M. L.; Bostwick, D. G.; Seay, T. M. y col.: Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer*, 82: 902, 1998.
10. Grossfeld, G. D.; Tigrani, V. S.; Nudell, D.: Management of a positive surgical margin after radical prostatectomy: decision analysis. *J. Urol.*, 164, 93-100, 2000.
11. Hull, G. W.; Rabbani, F.; Abbas F y col.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J. Urol.*, 167: 528, 2002.
12. Leibovich, B. C.; Engen, D. E.; Patterson, D. E. y col.: Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J. Urol.*, 163: 1178, 2000.
13. Paulson, D. F.; Moul, J. W. y Warther, P. J.: Radical prostatectomy for clinical stage T1-2 N0 M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J. Urol.*, 144: 1180, 1990.
14. Hudson, M. A.; Akduman, B.: Radiotherapy following radical prostatectomy for pT3 N0 M0 prostate cancer: long-term results. *J. Urol.*, suppl., 159: 335, abstract 1288, 1998.
15. Schild, S. E.; Wong, W. W.; Grado, G. L. y col.: The results of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathological stage C prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 34: 535, 1996.
16. Lange, P.; *J. Urol.*, 144: 927, 1990.
17. Walsh, P.; *J. Urol.*, 157: 94, 1997.
18. McCarthy; *J. Urol.*, 151: 1575, 1994.
19. Lammotte; *J. Urol.*, 157: 287, 1997.
20. Do L. V. y col.: *Am. J. Clin. Oncol.*, 25: 1-8, 2002.
21. Cadeddu, J. A.; Partin, A. W.; DeWeese, T. L.: Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J. Urol.*, 159: 173, 1998.
22. Coetzee, L. J.; Hars, V. y Paulson D. F.: Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology*, 47: 232, 1996.

DR. JOSÉ J ROZANEC
jrozanec@email.si

ELEVACIÓN DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO POST-PROSTATECTOMÍA RADICAL

Se entiende por recaída bioquímica (rbq) a la elevación del antígeno prostático específico (PSA) luego de un período de normalización secundario al efecto de un tratamiento como la prostatectomía radical (PR), radioterapia (RT) o braquiterapia (BQ). Es una eventual-

lidad frecuente en nuestros días y por ejemplo se calcula que en los EE.UU. 50.000 pacientes por año están en esta situación.¹ En general, se trata de pacientes jóvenes, con buena calidad de vida que optaron por un tratamiento localizado de su cáncer de próstata y nos debemos abocar a no desmejorar su calidad de vida con tratamientos innecesarios.

El objetivo de esta presentación es buscar el grado de evidencia que sustenta el empleo de los estudios diagnósticos y tratamientos que genera esta situación.

NADIR DEL PSA LUEGO DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL

La elevación del PSA luego de la PR debe ser interpretado como el primer signo de enfermedad activa. El nadir del PSA a partir del cual se considera rbq ha sido estudiado por varios autores^{2,3,4} este último autor concluye que los pacientes con PSA >0,4 ng/ml tienen el 72% de posibilidades de progresar bioquímicamente vs. el 40% de los pacientes con PSA <0,2 ng/ml (nivel de evidencia 2, grado de recomendación para el uso de 0,4 como valor de corte A)

El impacto de la rbq post PR en pacientes no tratados es conocido siendo el tiempo actuarial medio al desarrollo de enfermedad clínica de 8 años y de ese momento a la muerte por cáncer de 5 años. La progresión luego de la rbq es lenta y en general no requiere de tratamientos agresivos⁵ (nivel de evidencia 2).

ROL DE LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

En general, esta situación de angustia de los pacientes se transforma en una avalancha de estudios la mayoría de la veces caros e innecesarios, puesto que precisar el sitio de recaída en esta etapa temprana de la enfermedad es problemático.

El examen rectal es mandatorio en todo paciente con rbq a pesar de que no todas las induraciones obedecen a cáncer y hay recurrencias locales con examen rectal normal.^{6,7}

La biopsia transrectal con guía ecográfica sólo está indicada si el tacto rectal es sospechoso.⁸

El centellograma óseo frecuentemente solicitado no ha demostrado ninguna utilidad en esta situación. Comienza a ser justificado cuando el PSA llega a 40 ng/ml.⁹

La tomografía axial computada tampoco ha demostrado utilidad siendo sugerida cuando el PSA se eleva a razón de 20 ng/ml/año.¹⁰

En el intento de determinar si el sitio de recaída es

local o a distancia estudios con anticuerpos monoclonales marcados con I 111 han sido publicados.^{11,12} Los resultados son prometedores, pues pacientes que sólo captaban en la fosa fueron irradiados y consiguieron un buen control bioquímico vs. los tratados del mismo modo, pero que captaban en otros sitios del organismo. (nivel de evidencia 4, y el grado de recomendación de estos estudios en esta etapa de la enfermedad es C).

El PSA es un marcador muy confiable y su interpretación puede ayudar más que los estudios mencionados a inferir el sitio de recaída y seleccionar a quienes tratar.¹³

Efectivamente aquellos pacientes que recaen dentro del año de operado es muy probable que tengan metástasis a distancia.⁵ De hecho estos pacientes responden muy mal a la radioterapia local.¹⁴

No sólo el tiempo de recaída puede ayudar a inferir si el paciente está recayendo en la fosa post quirúrgico o a distancia, también la asociación del Gleason >7; el tiempo de duplicación del PSA (PSADT), definido como el tiempo que tarda el PSA en duplicar su valor, <10 meses; un pT>T2b y una velocidad del PSA >0,75 ng/ml/año, se asocian siempre con una recaída a distancia.^{10,5}

Una vez identificado el sitio de recaída, podemos seleccionar a quienes tratar. Cuando el PSADT es <6 meses el paciente tiene menos posibilidades de estar libre de rbq a los 5 años que si el PSADT es >12 meses¹⁵. Por ejemplo con un PSADT de <4,6 meses; 4,6 – 6,9 meses; 6,9 – 13,9 meses y > 13 meses, el riesgo de enfermedad clínica a los 2 años fue de 0%; 17%; 33% y 41% respectivamente.¹⁶ (nivel de evidencia 2, grado de recomendación A para el uso del PSA como indicador del sitio de recaída y herramienta para seleccionar a quienes tratar).

TRATAMIENTO DE LA RBQ LUEGO DE LA PROSTATECTOMIA RADICAL

El rol de la radioterapia externa (RT) luego de la PR es aún tema de debate. *Forman y col*¹⁷ aplica 66 Gy en el lecho quirúrgico a 47 pacientes con rbq post PR. Con un seguimiento de 36 meses informa que pacientes con PSA pre RT <2 ng/ml el 83% se encuentra libre de enfermedad vs el 33% con PSA >2 ng/ml. *Caddedu*¹¹ consigue sobre 57 pacientes que el 26% permanezca con PSA indetectable a más de dos años de terminada la RT post cirugía. Ningún paciente con Gleason >8, vesículas seminales comprometidas o ganglios afectados respondió a tratamiento. Los pacientes con recaídas tardías (>2años) responden mejor al tratamiento local post PR.

El valor de la RT post PR permanece en cuestión. *Lennernass*¹⁸ analizó 417 artículos publicados entre 1990-2002 y no hay estudios randomizados al respec-

to, por lo tanto no hay evidencias concluyentes sobre el valor terapéutico de la RT post PR. (nivel de evidencia 4, grado de recomendación C para el uso de la RT por rbq post PR.)

De los estudios disponibles se desprende que en el corto plazo se benefician pacientes con PSA <2 ng/ml, Gleason <7, con dosis de 66 Gy. y con rbq mas allá del año de operado.

El papel de la hormonoterapia en esta situación de rbq no tiene mejor suerte. Si bien hay estudios randomizados y metaanálisis que demuestran que el bloqueo androgénico precoz es más beneficioso que el tardío, los pacientes con rbq están incluidos dentro de grupos con pacientes con adenopatías positivas o metástasis a distancia.^{19,20} Si asumimos que un paciente con rbq post PR es uno con enfermedad a distancia, entonces debería beneficiarse con el hormonobloqueo precoz.

El verdadero valor del tratamiento hormonal a pacientes con rbq es desconocido porque no hay aún estudios randomizados disponibles. Mas aún, tampoco está definido en qué valor de PSA debe comenzarse el tratamiento. Muchos de estos pacientes son jóvenes, sexualmente activos y es importante plantearse si los efectos adversos del bloqueo hormonal como pérdida de la libido, oleadas de calor, osteoporosis, aumento de peso, etc. justifican un hipotético beneficio en la sobrevida hasta ahora desconocido.²¹

En conclusión la rbq luego de la PR es signo de enfermedad activa, es una situación frecuente que no implica rápida progresión de la enfermedad.

Estudios diagnósticos como la eco transrectal con o sin biopsia, el centellograma óseo o TAC no han probado ser útiles en esta etapa de la enfermedad.

Podemos inferir el sitio de recaída e identificar a quienes tratar precozmente con la evolución de los valores de PSA en el tiempo (PSADT), con el score de Gleason y el pT. usando racionalmente el bloqueo hormonal y la RT de salvataje.

La RT de salvataje está indicada sólo en casos seleccionados.

CONCLUSIONES

1. El tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta el comienzo de la recaída, el PSA velocity, el tiempo de duplicación del PSA y el Gleason, son herramientas que permiten inferir el sitio de recaída (local o a distancia) y detectar a quiénes es más seguro tratar precozmente.
2. Los tratamientos llamados de salvataje (P radical-radiot ext.) sólo están indicados en casos muy seleccionados.

3. El valor de la hormonoterapia en este grupo de pacientes es desconocido y no hay estudios randomizados al respecto. El nivel del PSA para comenzar la HT también está en debate.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moul J.W.: Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J. Urol.* 163:1632, 2000.
2. Partin A.W., Pound C.R., Clemens J.Q., Epstein J.L., Walsh P.C. y col.: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. *Urol Clin. North Am.* 20:713, 1993.
3. Lange P.H., Ercole C.J., Lightner D.J.: The value of serum PSA determination before and after radical prostatectomy. *J. Urol.* 141:873, 1989.
4. Amling C.L., Bergstralh E.J., Blute M.L., Slezak J.M., Zinke H.: Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point? *J. Urol.* 165:1146, 2001.
5. Pound C., Partin A., Eisenberger M., Chan D., Walsh P.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 281:1591, 1999.
6. Foster L.S., Jajodia P., Fourniere G., Shinohara K., Carroll P., Narayan P.: The value of PSA and TRUS-guided biopsy in detection prostate fossa recurrence following radical prostatectomy. *J. Urol.* 149: 1024, 1993.
7. Pound C.R., Christen-Barry O.W., Gurganus R.T., Partin A.W., Walsh P.C.: Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable PSA following radical prostatectomy. *J. Urol.* 162: 1337, 1999.
8. Fowler Jr J.E., Brooks J., Pandey P., y col.: Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J. Urol.* 153: 1011, 1995.
9. Cher M.L., Bianco Jr F.L.: Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with elevations after radical prostatectomy. *J. Urol.* 160:1387, 1998.
10. Johnstone P.A., Tarman G.J., Riffenburg R., y col.: Yield of imagining and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol. Oncol.* 3: 108, 1997.
11. Levesque P.E., Nieh PE, Zinman LN y col. Radiolabeled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology* 51: 978, 1998.
12. Khan D., Williams R.D., Manyak M.J., y col.: 111 in-capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Urol.* 159:2041, 1998.
13. Partin AW, Pearson JD, Landis PK y col.: Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 43; 649:1994.
14. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, y col.: Long term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J. Urol.* 159: 173, 1998.
15. Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J., Slezak J.M., Zinke H.: PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical

- prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clinics Proc.* 76 (6); 576, 2001.
16. Patel A., Dorey F., Franklin J. y col.: Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J. Urol.* 1997; 158: 1441.
 17. Forman J.D., Meertze K., Fontes E., y col.: Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level. *J. Urol.* 158: 1436, 1997.
 18. Lennernas B, Edgren M., Haggman M., Norlen B.J., Nilsson S.: Postoperative radiotherapy after prostatectomy a review. *Scand. J. Urol Nephrol.* 37(1);10:2003.
 19. Messing E., Manola J, Wilding G., y col.: Immediate hormonal therapy vs observation for node positive prostate cancer following radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy: a randomized Phase III Eastern Cooperative Oncology Group Inter Group trial. *J. Urol.* 1999; 161 (suppl): 175 (A673).
 20. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate vs deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. *Br. J. Urol* 79:235, 1997.
 21. Djavan B., Moul J.W., Zlotta A., Remzi M., Ravery V.: PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new millennium.

DR. GIÚDICE, CARLOS
giudice58@yahoo.com