

Complicaciones tromboembólicas periféricas en el trasplante cardíaco: prevalencia y revisión de la literatura

J.M. García-Herrera*, G Rábago**, J. Herreros**, J.A. Páramo***

Facultad de Medicina*, Cirugía Cardiovascular** y Hematología***. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra

RESUMEN: Se han analizado retrospectivamente las complicaciones trombóticas periféricas en 164 pacientes consecutivos sometidos a trasplante cardíaco (TC) ortotópico intervenidos en la Clínica Universitaria de Navarra entre 1984 y 1999. La supervivencia global de la serie en el 1º año postrasplante fue 82%. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiagregante durante el postoperatorio además del tratamiento inmunosupresor. La prevalencia de trombosis fue del 18% (29 eventos en 25 pacientes), de las que 21 (13%) fueron arteriales, fundamentalmente cerebrovasculares, y 8 (5%) venosas. El tiempo transcurrido entre el TC y la trombosis fue de $2 \pm 1,8$ años. La mortalidad de estos pacientes fue 82% al 1º año y 73% al 5 año postTC. El análisis de la correlación con factores de riesgo vascular solo fue significativo para los pacientes con edad más avanzada ($p=0,02$). Los resultados de nuestro estudio indican una alta prevalencia de complicaciones trombóticas periféricas en pacientes sometidos a TC a pesar del tratamiento antitrombótico instaurado. La falta de correlación con diversos factores de riesgo coronario sugiere mecanismos adicionales en la génesis de los fenómenos trombóticos a nivel de la circulación periférica.

SUMMARY: Peripheral thrombotic complications were retrospectively analyzed in a series of 164 consecutive patients undergoing orthotopic cardiac transplantation (CT) at the University Clinic of Navarra from 1984 to 1999. The overall survival during the first year after CT was 82%. All patients, besides the immunosuppressive regimen, received antiplatelet treatment postoperatively. The prevalence of thrombotic complications was 18% (29 events in 25 patients): 21(13%) corresponded to arterial thrombosis, mainly cerebrovascular, whereas 8 (5%) were venous thrombosis. The time

between the CT and the onset of thrombosis was $2 \pm 1,8$ years. Mortality in patients with thrombosis did not differ significantly from the global mortality. The analysis in relation to the presence of cardiovascular risk factors only showed statistical significant differences for the age (older in the group with thrombosis, $p=0.02$). In conclusion, there is a high prevalence of peripheral thrombotic complications in patients undergoing CT despite the antithrombotic regimen administered. The lack of correlation with the traditional cardiovascular risk factors suggest additional mechanisms for thrombosis in these patients.

Palabras clave

Trasplante cardíaco; Trombosis arterial; Trombosis venosa; Factores de riesgo vascular; Tratamiento antitrombótico

Key words

Cardiac Transplant; Arterial thrombosis; Venous thrombosis; Cardiovascular risk factors; Anti-thrombotic therapy.

Correspondencia

Dr. José A. Páramo
Hematología. Clínica Universitaria
Pamplona
Tel.: 948 296 397
Fax: 948 296 500
E-mail: japaramo@unav.es

Introducción

El trasplante cardíaco (TC) constituye en la actualidad la actitud terapéutica de elección para pacientes con cardiopatía avanzada en estado terminal. El registro más reciente de pacientes sometidos a TC en

TRABAJOS ORIGINALES

ng/ml (1-270), initial clinical stage T1-T2 (70p), stages T3-T4 (14p), and unknown in 2p. The median of Gleason score was 6 (2-10). According to the group of risk they were classified as: low risk in 16 patients (19%), moderated risk in 22 patients (26%), high risk in 21 patients (24%), and unknown in 27 patients (31%). Median nPSA value was 0,8 ng/ml (limits: 0-139) and the median time elapsed between the initial PSA and nPSA has been of 11 months (limits: 0-72 months). The actuarial DFR projected to five years in those patients with nPSA = 1 ng/ml was of 67% vs. 47% in patient with nPSA figures > 1 ng/ml ($p = 0,0018$). The PFD in patients with time to nadir (t_{nadir}) < 12 months it was of 20% vs. 80% in patients with $t_{\text{nadir}} > 12$ months ($p < 0,0001$). Multivariate analysis demonstrated that time to nadir (H.R: 0,11 $p=0,001$), group of risk (H.R: 28,72 $p=0,020$), and grade of differentiation (H.R: 28,72 $p=0,010$), were determinant to DFR.

Conclusions: nPSA is an important factor to determine the objective response to radiotherapy. nPSA and time to nadir are prognostic factors that influences significantly on the DFR. The indication of adjuvant treatment in those patients with unfavorable prognostic factors such as those who do not reach nadir PSA ≤ 1 ng/ml and time to nadir ≤ 12 months, deserves the realization of a prospective study.

Palabras clave

PSA nadir; Carcinoma de próstata; Radioterapia radical.

Key words

PSA nadir; Prostate carcinoma; radical radiotherapy.

Correspondencia

Dr. Mauricio Cambeiro
Servicio de Oncología Radioterápica.
Clínica Universitaria.
Pamplona
Tel.: 948 296 696
Fax: 948 255 500
E-mail: mcambeiro@unav.es

Introducción

El carcinoma de próstata es uno de los tumores más frecuentes del varón (1). La introducción rutinaria del PSA dentro de los estudios de extensión, ha contribuido a un aumento en la incidencia diagnósti-

ca de esta enfermedad en estadios precoces (2). En esta situación las expectativas de control de la enfermedad y supervivencia mediante un abordaje terapéutico locorregional radical cobra mayor importancia. El tratamiento del carcinoma de próstata localizado se ha realizado tradicionalmente mediante cirugía o radioterapia. En la actualidad, para situaciones clínicas y factores pronósticos similares, los resultados, tanto en control local de la enfermedad como en supervivencia, son equiparables (3). La radioterapia pretende mejorar los resultados actuales mediante el incremento de la dosis prescrita. Este aspecto se relaciona directamente con perfeccionamientos técnicos en conformación y planificación tridimensional (4). La posibilidad de ofrecer un tratamiento individualizado en el cáncer de próstata pasa por la identificación de factores pronósticos que nos permitan clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo (5). La importancia del valor inicial de PSA y del nPSA (valor del nadir de PSA post-radioterapia) como factores pronósticos, ha sido descrita por diferentes autores (6,7,8). El tiempo a nadir se ha estudiado después del tratamiento de distintas formas, tanto su cinética como valores absolutos en tiempos más o menos constantes (8, 9). Sin embargo en el momento actual se desconoce cual es el valor óptimo del nPSA y el tiempo en que se debe alcanzar, para considerar a un paciente en respuesta completa después de la radioterapia. Aunque este valor es muy similar a los descritos después de cirugía radical (7).

En este trabajo además de realizar una revisión de nuestra experiencia institucional en este campo, analizamos el PLE en función del nPSA del tiempo a nadir y el análisis combinado entre ellos, en pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata localizado tratados mediante irradiación radical.

Pacientes, material y métodos

Criterios de inclusión

Fueron elegidos para el estudio aquellos pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de próstata. Dentro de los estudios iniciales y de extensión se realizó: Historia clínica completa con exploración física que incluyó tacto rectal, la analítica consistió en: hemograma, creatinina, fósforos, ácido láctico, pruebas de función hepática y a partir de 1991 se introdujo dentro de la analítica diagnóstica el PSA como prueba de rutina. Los estudios radiológicos diagnósticos incluyeron:

TRABAJOS ORIGINALES

gammagrafía ósea, ecografía prostática y en caso de valores iniciales de PSA superiores de 20 ng/ml se solicitó TAC abdomino-pélvico.

Se siguieron los criterios TNM para la clasificación clínica del estadio tumoral (10). Para la determinación del grado histopatológico se utilizó la escala de Gleason (11), adoptándose sistemáticamente en nuestro centro a partir del año 1991.

Se definieron tres grupos de riesgo según los valores iniciales de PSA ≤ 10 ng/ml vs. > 10 ng/ml, Gleason ≤ 6 vs. Gleason > 6 , y estadio T1-T2 vs T3-T4. Se clasificaron los pacientes en 3 grupos de riesgo. Riesgo bajo: aquellos pacientes que tenían los tres parámetros señalados en valores iniciales (PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6 , estadio T1-T2). Grupo de riesgo moderado: uno de los tres parámetros elevados en relación con los valores iniciales. Grupo de riesgo alto: dos o más parámetros elevados (12).

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que en la evaluación inicial presentaran signos de enfermedad ganglionar o metastásica, pacientes tratados previamente con cirugía radical. Además se excluyeron pacientes con patología de pronóstico ominoso, como segundos tumores y enfermedades crónicas terminales cardíacas, renales o metabólicas que por su propia gravedad y evolución comprometieran la vida del paciente en un tiempo menor que el propio carcinoma de próstata.

Esquema terapéutico

El tratamiento se llevó a cabo en un acelerador lineal (Mevatron 77, Siemens), mediante cuatro campos (antero-posterior, postero-anterior y dos laterales) empleando energía de fotones de 15 MV con un fraccionamiento convencional de 1,8-2 Gy diarios.

En una primera fase se administró el tratamiento sobre un volumen pélvico (volumen A) seguido de dos reducciones consecutivas, confinando el tratamiento al lecho vesículo-prostático y próstata respectivamente (volumen B y C).

A partir del año 1991 se introdujo en el proceso de diseño de tratamiento la simulación física y desde el año 1995 se incorporó la planificación tridimensional conformada (Helax, TMS).

Evaluación de respuesta y seguimiento

El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo mediante exploración física y tacto rectal, evaluación analítica: con PSA además de hemograma, creatinina y fósforasa alcalina, la evaluación radiológica consistió

en: gammagrafía ósea anual y/o en caso de sospecha clínica o bioquímica de recidiva: ecografía o TAC abdominopélvico.

El nPSA se definió siguiendo los criterios de Consensus del año 97 como el valor mínimo de PSA registrado después de tratamiento (13). Para la evaluación de la respuesta en función del PSA se clasificó a los pacientes según el nPSA y de su tiempo a nadir. Para el primero se tomó como punto de corte valores menores iguales de 1 ng/ml y mayores de 1 ng/ml. (14).

El tiempo a nadir como parámetro de respuesta, se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento radioterápico hasta la fecha en que se documentó el nadir PSA, se consideró el punto de corte como menor igual de 12 meses y mayor de 12 meses (15). Se definió para el período libre de enfermedad (PLE) tanto el fallo clínico como el bioquímico. El fallo clínico local se confirmó histológicamente, el fallo sistémico se documentó principalmente por métodos radiológicos en los que se identificaron lesiones sugestivas de enfermedad metastásica. Para determinar el fallo bioquímico se utilizó el ascenso del PSA en tres mediciones consecutivas a partir de la fecha de su nadir con independencia del valor del mismo (13). El período libre de enfermedad bioquímica se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio de la irradiación hasta la fecha de registro del segundo valor en ascenso del PSA dentro de los tres valores consecutivos determinantes del fallo bioquímico.

El período libre de enfermedad clínica se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio de la irradiación hasta la fecha de documentación del fallo local y/o a distancia. La toxicidad derivada del tratamiento se documentó siguiendo los criterios de la RTOG (16).

Métodos estadísticos

El análisis estadístico de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad se realizó por el método de Kaplan-Meier y la comparación entre las diferentes variables analizadas por estudio univariante log-rank (17).

Además se realizó un análisis multivariado en 51 pacientes en los que se dispuso de toda la información requerida: PSA inicial, tiempo a nadir, nPSA, grupo de riesgo, diferenciación, Gleason. Se ajustó cada variable según tratamiento hormonal, estadio y volumen de tratamiento (18).

TRABAJO ORIGINAL

Resultados

Características de los pacientes y tratamiento

Desde Octubre de 1984 hasta Diciembre de 1998 han sido tratados 86 pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata localizado. La mediana de seguimiento fue 43 meses (límites 4-172 meses), la mediana de edad fue 68 años (límites 50-80). Recibieron tratamiento Hormonal (quirúrgico/farmacológico) previo al tratamiento de irradiación 24 pacientes (28%) y resección transuretral 22 pacientes (28%). Un 38% de los pacientes presentó en el momento del diagnóstico patología asociada cardíaca, respiratoria.

Se dispuso de PSA al inicio del diagnóstico en 71 pacientes con una mediana PSA inicial de 16 ng/ml (límites: 1-270). En 21 pacientes (24%) el valor fue menor o igual de 10 ng/ml y en 50 pacientes (58%) el PSA inicial fue mayor de 10 ng/ml.

El estadio clínico se distribuyó de la siguiente forma: T1-T2 en 70 pacientes (81%) y T3-T4 en 14 pacientes (16%), desconocido en 2 pacientes (2%). El grado de diferenciación histológico fue, bien diferenciado en 21 pacientes (24%), moderadamente diferenciado en 35 pacientes (40%), pobremente diferenciado en 12 pacientes (14%), desconocido en 18 pacientes (21%). El grado de diferenciación según escala de Gleason fue valorable en 67 pacientes. La mediana de Gleason fue de 6 (límite: 2-10). En 41 pacientes (48%) su valor fue menor igual de 6 y en 26 pacientes (30%) entre 7-10. (Tabla 1).

Finalmente fueron clasificados dentro de grupos de riesgo 59 pacientes, que se distribuyeron de la siguiente forma: bajo riesgo 16 pacientes (19%) riesgo moderado 22 pacientes (26%) riesgo alto 21 pacientes (24%), y desconocido en 27 pacientes (31%) (Tabla 2).

Fueron tratados 71 pacientes (82%) con volúmenes pelvico-vesículo-prostático (Volumenes A+B+C respectivamente) y 15 pacientes (17%) con estadios precoces, se trataron con campos reducidos (volumen B y C exclusivamente). Se realizó simulación física por escopia en 49 pacientes (57%), en 34 pacientes (39%) se realizó planificación tridimensional conformada. En cuanto a la dosis nominal administrada 37 pacientes (43%) recibieron una dosis total menor o igual a 66,6 Gy, 46 pacientes (53%) una dosis entre 66,6 y 72 Gy, 3 pacientes (3%) recibieron una dosis superior a 72 Gy.

Tabla 1

Distribución en la serie de los diferentes factores pronósticos analizados

	N	%
Estadio T		
T1-T2	70	81
T3-T4	14	16
Desconocido	2	2
Diferenciación		
Bien	21	24
Moderado	35	40
Pobre	12	14
Desconocido	18	21
Gleason		
≤ 6	41	48
7-10	26	30
Desconocido	19	22
PSA Inicial		
≤ 10 ng/ml	21	24
> 10 ng/ml	50	58
Desconocido	15	17

Tabla 2

Grupos de riesgo y tratamientos previos a la RTE

Grupo de riesgo	N	%
Bajo*	16	19
Moderado**	22	26
Alto***	21	24
Desconocido	27	31
*PSA inicial ≤ 10; Gleason ≤ 6; Estadio T1-T2		
**Uno de los tres factores de riesgo elevados.		
***Dos o los tres factores de riesgo elevados		

Toxicidad

Dentro de la toxicidad aguda registrada destacó rectitis grado III /IV en 7 pacientes (9%), cistitis en

TRABAJOS ORIGINALES

8 pacientes (10%), estas se resolvieron mediante tratamiento conservador; se produjo un caso de suboclusión intestinal.

La toxicidad crónica más importante consistió en rectitis 9 pacientes (11%), trastornos urinarios crónicos (hematuria / estenosis uretral) en 8 pacientes (10%), y un paciente requirió colostomía de descarga.

Patrones de Fallo

El fallo al tratamiento se registró en 34 pacientes (40%). Este se distribuyó entre fallo bioquímico y clínico de la siguiente forma: bioquímico en 22 pacientes (26%) y clínico en 14 pacientes (14%). El fallo bioquímico se presentó como evento inicial en 22 pacientes, el fallo clínico (local / distancia) se documentó en 12 casos, en dos pacientes se confirmó el fallo bioquímico y clínico de forma simultánea.

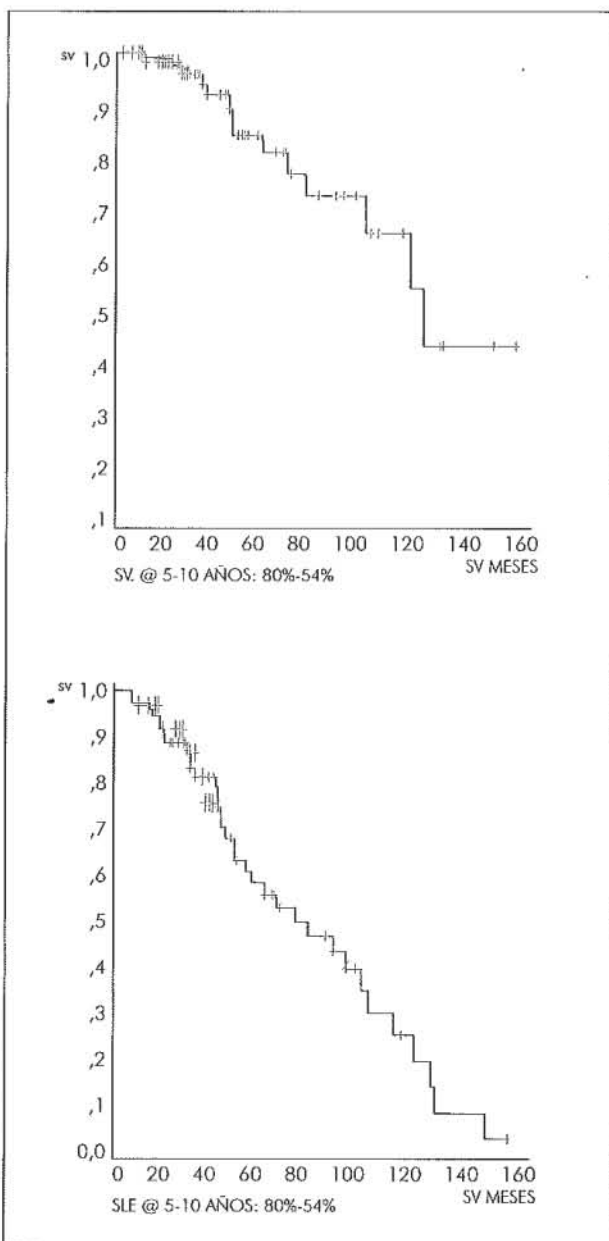
Supervivencia

La supervivencia global y el período libre de enfermedad actuarial proyectada a 5 años, fue de 80% y 53% respectivamente (Figura 1).

Se realizó un análisis univariante de PLE de las diferentes variables en estudio, se observó diferencias estadísticamente muy significativas en el nPSA y en tiempo a nadir. El PLE en aquellos pacientes con nadir ≤ 1 ng/ml fue de 67% vs. 47% en aquellos con nadir > 1 ng/ml $p = 0,002$ (Figura 2). La SLE de aquellos pacientes con nPSA alcanzado después de doce meses desde la finalización del tratamiento, fue del 75% vs. 22% observado en aquellos que lo alcanzaron en los doce primeros meses $p < 0,0001$ (Figura 2). El grupo de riesgo y el PSA inicial se aproximó a la significación estadística con $p=0,06$ y $p=0,05$ respectivamente (Tabla 3). La escala de Gleason, tratamiento hormonal, estadio TNM, no demostró diferencias estadísticamente significativas.

Se analizó la PLE correlacionando nPSA con el tiempo a nadir. Se observó que el grupo de pacientes con nPSA ≤ 1 ng/ml alcanzado después de los doce primeros meses desde la finalización del tratamiento tenía una supervivencia de 80% en comparación con el 20% observado en el grupo de pacientes con el nadir alcanzado durante los primeros doce meses. Esta situación se verificó también en los pacientes con nPSA > 1 ng/ml de forma que pacientes con nadir alcanzado después de doce meses tras finalizar el tratamiento tenían una SLE de 57% en compara-

Figura 1

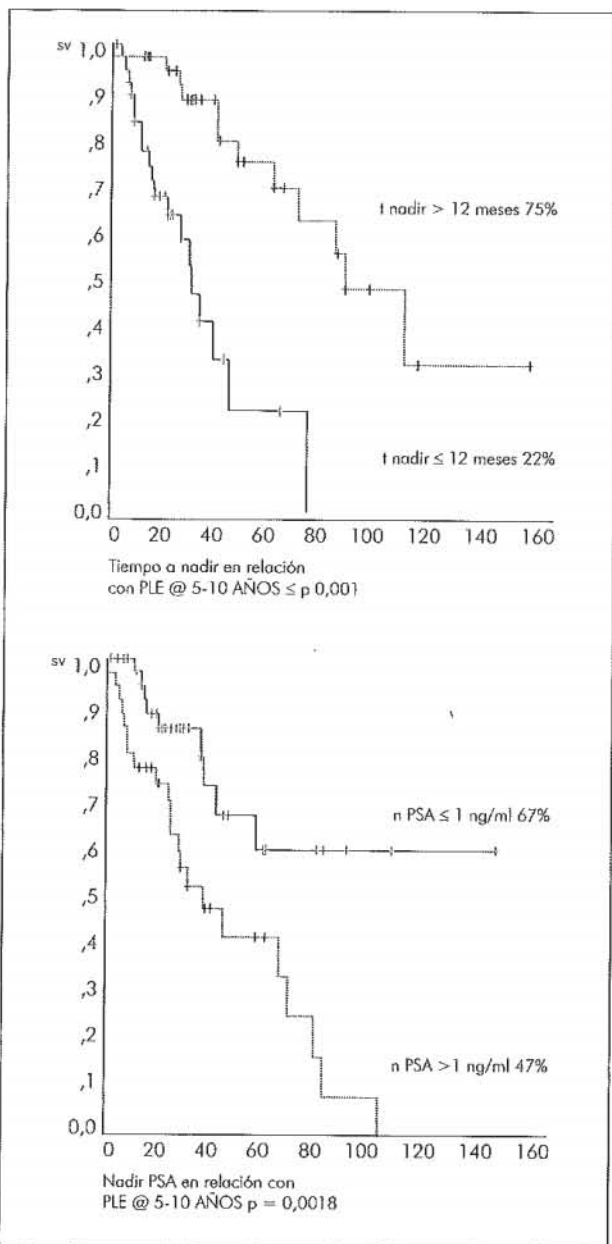


Supervivencia global y libre de enfermedad@ 5-10 años

ción con el 30% observado en el grupo con nadir alcanzado en los primeros doce meses, $p < 0,001$ (Figura 3).

TRABAJOS ORIGINALES

Figura 2



Tiempo a nadir y nadir PSA en relación con PLE@ 5 años

El análisis multivariado mostró diferencias muy significativas en relación con la razón de tasa de enfermedad para las variables tiempo a nadir, $p =$

Tabla 3

PLE actuarial proyectado a 5 años de los diferentes factores pronósticos analizados

Factores de riesgo	SLE@ 5 años	valor p
Nadir PSA		
$\leq 1 \text{ ng/ml}$	67%	0,0018
$> 1 \text{ ng/ml}$	47%	
Tiempo a nadir		
$\leq 12 \text{ meses}$	22%	$< 0,001$
$> 12 \text{ meses}$	75%	
PSA inicial		
$\leq 10 \text{ ng/ml}$	77%	0,05
$> 10 \text{ ng/ml}$	48%	
Grupo de riesgo		
Bajo	83%	0,06
Moderado	66%	
Alto	44%	
Gleason ≤ 6 vs. 7-10		NS
Tratamiento hormonal Sí/No		
Estadio T1-T2 vs. T3-T4		

0,0017; grupo de riesgo, $p = 0,02$ y grado de diferenciación $p = 0,01$ (Tabla 4).

El nPSA en el estudio multivariado se aproximó a la significación estadística con $p = 0,05$.

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio reproducen los conocidos en la literatura para series de similares características (4,7,15). Sin embargo un control de la enfermedad a 5 años en menos de un 50% de los pacientes tratados mediante técnicas de radioterapia convencional nos obliga plantear nuevas opciones terapéuticas. En este sentido el incremento de la dosis prescrita (20) con la ayuda de sistemas de planificación tridimensional y perfeccionamientos en conformación, además de la incorporación de otros tratamientos complementarios, son las estrategias empleadas por otras instituciones para mejorar estos resultados.

TRABAJOS ORIGINALES

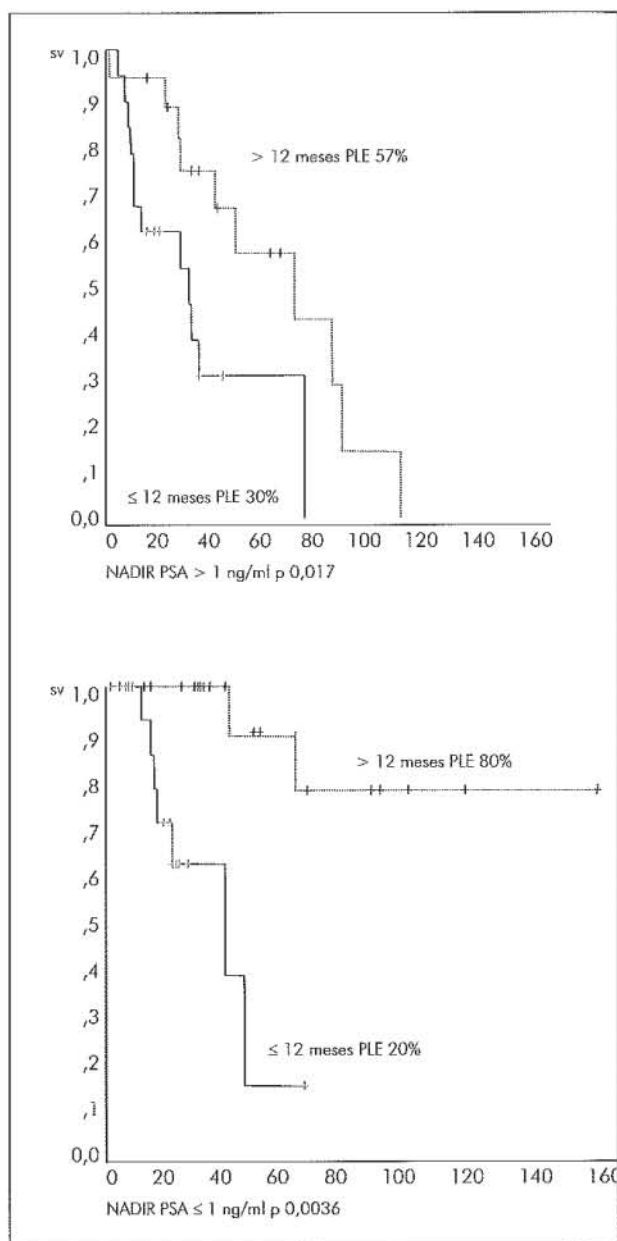
El nPSA y el tiempo a nadir fueron factores determinantes en nuestro estudio a la hora de evaluar el periodo libre de enfermedad PLE. En el estudio multivariado se manifestaron tanto el nPSA, tiempo a nadir y grupos de riesgo como factores independientes, sin embargo la interpretación de estos factores se debe realizar con prudencia, ya que el número de pacientes es reducido y el tiempo, desde la incorporación de nuevas técnicas en el tratamiento es corto.

En relación con el nPSA observamos una evolución favorable para el grupo de pacientes con nadir inferior o igual a 1 ng/ml. Estos resultados han sido observados en otras series como la de Kavadi y cols (14). Así mismo cuando analizamos el PLE en función del t nadir observamos diferencias altamente significativas a favor del grupo de pacientes que lo alcanzaban un año después de finalizar el tratamiento. El análisis combinado entre nPSA y tiempo a nadir en relación con PLE reveló que alcanzar tardíamente el nPSA independientemente de su valor era más favorable, siendo el grupo de mejor evolución el que obtuvo nPSA ≤ 1 ng/ml pasado el año de tratamiento. Esta situación también ha sido descrita por Aref y cols. (15), en su estudio con 228 pacientes tratados con radioterapia externa seguida o no de tratamiento hormonal, observó que el mejor pronóstico en relación con el periodo libre de fallo bioquímico ocurrió en el grupo de pacientes que obtuvo un nadir inferior a 1 ng/ml pasado el año de tratamiento.

También Hancock y cols. observaron un riesgo relativo de recaída 18 veces superior para aquellos pacientes cuyo nadir se obtenía durante los primeros doce meses en comparación con aquellos que lo obtenían a más de dos años (13).

No parece que exista desacuerdo en la interpretación del valor óptimo de nPSA, donde un menor valor del mismo se asocia a una respuesta favorable al tratamiento. Lee y cols. observaron en su estudio una correlación significativa entre el nPSA y el PLE bioquímico, con los siguientes resultados 93%, 49% y 16% de los pacientes libres de fallo bioquímico estaban asociados a un nPSA de 0,9 ng/ml, 1,9 ng/ml y 2,00 ng/ml respectivamente (6). En relación con la situación observada en el análisis del tiempo a nadir podemos encontrar una explicación en el modelo de supervivencia celular para tejidos lentamente proliferativos sometidos a irradiación. En este tipo de tejidos la fracción celular superviviente es inversamente

Figura 3



Supervivencia global y libre de enfermedad@ 5-10 años

proporcional al tiempo transcurrido desde la irradiación (20), por tanto si establecemos un paralelismo

TRABAJOS ORIGINALES

Tabla 4

Estudio multivariado de los diferentes factores de riesgo analizados ajustados por: tratamiento hormonal, estadio y volumen de tratamiento

	Razón de tasa	P
Tiempo a nadir		
12 meses	Ref.	
> 12 meses	0,11	0,0017
Grupo de riesgo		
Bajo	Ref.	
Moderado/alto	28,72	0,02
Diferenciación		
Bien	Ref.	
Moderado/pobre	5,63	0,01
Nadir PSA		
≤ 1ng/ml	Ref.	
> 1ng/ml	4,89	0,05
Gleason		
PSA inicial		NS

entre el carcinoma de próstata de bajo riesgo y estos tejidos cabe esperar una disminución lenta pero progresiva del PSA.

Así como la era del PSA ha modificado la forma de presentación del carcinoma de próstata diagnosticando una mayor cantidad de casos en estadios precoces, también ha modificado el patrón de fallo de la misma

observando con claridad la tendencia a identificar el fallo bioquímico como primera evidencia de fallo en el seguimiento.

Sin embargo esta situación de diagnóstico precoz tanto de la enfermedad como del fallo al tratamiento, no se ha traducido claramente en términos de mejora de la supervivencia, al menos con técnicas de tratamiento convencional, queda por ver si con un seguimiento más prolongado la incorporación de nuevas técnicas en el tratamiento de irradiación, como la simulación virtual, planificación tridimensional y perfeccionamientos en conformación, con el consecuente incremento de la dosis prescrita, puedan repercutir favorablemente en la tasa de supervivencia.

Por otra parte es evidente que la correcta determinación de grupos de riesgo en el momento de realizar el diagnóstico orienta el tipo de tratamiento a ofrecer de una manera más individualizada (21). Esta información junto con la identificación precoz de grupos de pacientes con factores de mal pronóstico después del tratamiento, podría ser útil para instaurar un tratamiento adyuvante precozmente, tal puede ser el caso de aquellos pacientes que no alcanzan un nadir inferior a 1ng/ml. y aquellos con tnadir corto

En conclusión el nPSA y tiempo a nadir nos pueden orientar en la respuesta a los tratamientos realizados, la radioterapia convencional produce una tasa de largos respondedores en pacientes considerados de bajo riesgo, siendo el grupo de mejor pronóstico aquel en donde se alcanzó el nPSA menor igual 1ng/ml de forma tardía, esta información merece el desarrollo de un estudio prospectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society:1997 Cancer Facts and Figures. Atlanta, American Cancer Society, 1997.

2. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995;18;274:1214-20.

3. Zietman AL. Radiation therapy or prostatectomy: an old conflict

revisited in the PSA era. A radiation oncologist's viewpoint. Semin Radiat Oncol 1998;8:81-6.

4. Zlefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, et al. Dose escalation with Three Dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int. J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 49: 491-500.

5. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for

clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. Cancer 1997; 1;79:1370-80.

6. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. J Urol 1996; 156:450-3.

TRABAJOS ORIGINALES

7. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay CT, et al. Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. *J Urol* 1999;161:1199-203.

8. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of prostate:III Radiation treatment patients. *J Urol* 1989; 141:1084-1087.

9. Zagars GK: the prognostic significance of a single serum prostate antigen value beyond six months after radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 1:27: 39-45.

10. Prostate. En: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. Eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997; 34:219-224.

11. Gleason DF: Histologic grade, clinical State, and patient age in prostate cancer. *NCI Monogr*. 1988; 7:15-8.

12. Pollack A, Zagars GK, External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *nt J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 1:39: 1011-8.

13. American Society for the Therapeutic Radiology and Oncology Consensus panel: Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37: 1035-1041.

14. Kavady VS, Zagars GK, Pollack A, et al. Serum prostate specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Prognostic implications. *Int J radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 30:279-287.

15. Aref I, Eapen L, Agboola O, Cross P, et al. The relationship between biochemical failure and time to nadir in patients treated with external beam therapy for T1-T3 prostate carcinoma. *Radiother Oncol*. 1998;48:203-7.

16. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, Bolla M. Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the

SOMA-LENT scale. *Cancer Radiother* 1997;1:622-68.

17. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations *Am Stat Assoc* .1958; 53:457-481.

18. Cox D. Regresion models and life-tables. *J.Royal Statist Soc*. 1972;34: 187-220.

19. Russell KJ, Dunatov C, Hafermann MD, et al. Prostate specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J. Urol*. 1991;146:1046-52.

20. Michalowski A. The pathogenesis and conservative management of radiation injuries. *Neoplasma* 1995;42:289-92.

21. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D. Optimizing patient selection for dose escalation techniques using the prostate-specific antigen level, biopsy gleason score, and clinical T-stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;1:45:1227-33.