

# RESULTADOS DE LA RADIOTERAPIA EXTERNA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

M. DOMÍNGUEZ DOMÍNGUEZ, J.E CAMACHO GONZÁLEZ, R. IBÁÑEZ SUÁREZ, A. PALACIOS MARTÍNEZ, P. ROMÁN RODRÍGUEZ\*, C. SALAS BUZÓN\*

*Servicio de Urología. Hospital de Jerez. Cádiz. \*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.*

## PALABRAS CLAVES:

Cáncer de próstata. Radioterapia. Antígeno prostático específico.

## KEY WORDS:

Prostate cancer. Radiation therapy. Prostate specific antigen.

Actas Urol Esp. 26 (6): 392-397, 2002

## RESUMEN

**OBJETIVO:** La radioterapia externa está considerada una modalidad de tratamiento con intención curativa en el carcinoma de próstata. Hemos analizado nuestra serie de pacientes que recibieron irradiación radical como tratamiento de su tumor prostático. Presentamos los resultados de control bioquímico de estos pacientes, así como la relación del valor de nadir de PSA (nPSA) y otras variables pronósticas con la supervivencia libre de fracaso bioquímico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Entre enero de 1992 y enero de 1998, 46 pacientes con adenocarcinoma de próstata T1-3 NX M0 fueron tratados mediante radioterapia externa con intención curativa. De estos pacientes, 26 recibieron tratamiento con bloqueo androgénico. La respuesta al tratamiento quedó definida como un descenso de PSA a niveles menores o igual a 1,5 ng/ml. La recaída bioquímica quedó definida como tres elevaciones del PSA por encima del valor de nPSA.

**RESULTADOS:** Se presenta la relación de nPSA con las variables pronósticas (estadio, gleason, PSA pre-tratamiento y hormonoterapia). De estas variables, fueron el estadio clínico, gleason y hormonoterapia las que se relacionaron de forma significativa con la consecución de un nPSA bajo. La supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFB) a los tres años mínimos de seguimiento, fue del 69,5%. La SLFB fue del 84,3%, 9% y 6% para valores de nPSA de  $\leq 1$  ng/ml, 1-2 ng/ml y  $> 2$  ng/ml respectivamente ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** La radioterapia es una buena opción terapéutica en pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado. El valor nadir de PSA tras radioterapia es un buen parámetro para vigilar la eficacia de la radioterapia y predecir los resultados del tratamiento.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** External radiotherapy is considered to be a modality of treatment with a curative purpose for carcinoma of prostate. We have analysed a series of patients that received radical irradiation as treatment for tumor prostatic. We have the biochemical control results for these patients. We introduce the connection of the PSA nadir value (nPSA) and other pronostics variables with the survival free of biochemical failure.

**MATERIAL AND METHODS:** Between January 1992 to January 1998, 46 patients with prostate cancer T1-3 NX M0 received external radiotherapy with a curative purpose. A number of 26 of these patients received treatment with bloqueo androgenico. The answer to this treatment was established as a fall in PSA to levels equal/minor than 1,5 ng/ml. The biochemical relapse was established as three rises of PSA over the value of nPSA.

**RESULTS:** We introduce the connection between nPSA and pronostics variables (clinic stage, gleason, PSA pre-treatment y hormonal therapy). Three of these variables - clinic stage, gleason and hormonal therapy - were the ones that showed a significantly connection with obtaining a low level of PSA. The 3-year actuarial BDFS was of 69,5%. The BDFS was of 84,3%, 9% and 6% for a value of nPSA of  $\leq 1$  ng/ml, 1-2 ng/ml and  $> 2$  ng/ml respectively ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSION:** Radiotherapy seems to be a good therapeutical option with patients suffering from localised prostate carcinoma. The nPSA value after radiation is a good early determinant of outcome.

La radioterapia externa es considerada una modalidad de tratamiento con intención curativa en el cáncer de próstata localizado, consiguiéndose con las últimas técnicas de aplicación de radioterapia conformada tridimensionalmente tasas de control local y supervivencia similares a la cirugía radical, con mínimos efectos secundarios de toxicidad aguda vesical e intestinal. Sin embargo al evaluar la eficacia de la radioterapia existen varios puntos de controversia tales como cuál es el nadir de PSA (nPSA) óptimo para considerar que no existe enfermedad residual local y cuál sería el tiempo prudente de espera para alcanzar dicho PSA, así mismo en muchas ocasiones un PSA ascendente puede no ser sinónimo de fracaso y no sería adecuado iniciar hormonoterapia de forma precipitada, si es aceptado unánimemente que un ascenso de PSA mantenido es signo de recidiva local o a distancia, aunque clínicamente pueda tardar años en evidenciarse. Factores como el estadio, Gleason o PSA previo al tratamiento pueden influir en el valor del nPSA y por tanto en el mayor o menor riesgo de fracaso bioquímico, así como en el tiempo en el que se alcanza el punto de corte óptimo del antígeno prostático, sin embargo no está bien demarcada en muchos casos esta relación entre factores pronósticos y valor de PSA tras radioterapia. Actualmente se considera que el nPSA es el mejor parámetro para vigilar la eficacia de la radioterapia, en lo que se ha venido llamando la monitorización del tratamiento.

Presentamos nuestra serie de pacientes con cáncer de próstata localizado tratados mediante radioterapia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1992 y enero de 1998, 46 pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado T1-3 Nx M0, fueron tratados con radioterapia con intención radical. En la Tabla I se recogen las características de los pacientes. A todos los pacientes se les realizó determinación de PSA previo al tratamiento, radiografía de tórax, TAC y gammagrafía ósea. La confirmación histológica se obtuvo por biopsia ecodirigida y se utilizó la clasificación de la American Joint Committee on Cancer para el estadiaje clínico.

**TABLA I**

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	Total	Sólo RDT	RDT + HT	Valor p
Número de pacientes	46	20	26	
Estadio				
T1	15 (32%)	11 (55%)	4 (15%)	<0,01
T2	22 (47%)	7 (35%)	15 (57%)	
T3	9 (19%)	2 (10%)	7 (27%)	
Gleason				
≤5	21 (46%)	11 (55%)	10 (38%)	0,15
6-7	14 (30%)	4 (20%)	10 (38%)	
8-10	11 (24%)	5 (25%)	6 (23%)	
PSA pre-tratamiento (ng/ml)				
≤10	22 (48%)	9 (45%)	13 (50%)	<0,05
>10 ≤20	13 (28%)	3 (15%)	10 (38%)	
>20	11 (24%)	8 (40%)	3 (12%)	

RDT: Radioterapia  
HT: Hormonoterapia

En los primeros años, los pacientes recibieron irradiación sobre pelvis menor en una unidad de telecobaltoterapia, mediante técnica de 4 campos en cruz, en caja, abarcando próstata y regiones ganglionares de drenaje pélvicas. La dosis total media recibida sobre la región prostática fue de 70 Gy. En los últimos años se viene aplicando radiación externa con megavoltaje de 15 MV procedentes de un acelerador lineal mediante técnica de 4 campos en caja con conformación tridimensional. No es el propósito de este estudio comparar ambas técnicas de aplicación de radioterapia. Cuando la incidencia de afectación ganglionar se estimó alta se irradiaron de forma profiláctica las cadenas ganglionares ilíacas y obturatrices. La próstata fue irradiada hasta una dosis total media de 70 Gy. Recibieron bloqueo androgénico con análogos LHRH y antiandrógenos 26 pacientes de alto riesgo, es decir aquellos que presentaban un estadio T3, Gleason mayor o igual a 7 y/o PSA superior a 20 ng/ml. Dicho tratamiento lo realizaron previo al tratamiento y durante el mismo.

Los pacientes fueron revisados periódicamente después del tratamiento radiológico por el servicio de Oncología Radioterápica y el servicio de Urología. La respuesta al tratamiento quedó definida como un descenso del PSA  $\leq 1,5$  ng/ml. El control tumoral fue evaluado por exploración rectal, PAP y PSA periódicos. Asimismo se realizaron estudios radiológicos y gammagrafía ósea cuando

se consideraron indicados. Todos los pacientes han recibido un seguimiento mínimo de tres años después del tratamiento. La toxicidad aguda se clasificó según la escala de la RTOG.

Se definió la recaída clínica como evidencia de enfermedad local o a distancia, mediante exploración o técnicas de imagen. Así mismo se consideró la recaída bioquímica según los criterios de la ASTRO como tres elevaciones del PSA por encima del nadir de PSA.

La supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFB) quedó definida como la no constatación de tres elevaciones del PSA por encima de nPSA.

El estudio estadístico se llevó a cabo mediante el test de X<sup>2</sup> y de Fisher para la comparación entre las variables clínicas pronósticas y el valor de nPSA. EL método de Kaplan Meier se utilizó para estimar la supervivencia libre de fracaso bioquímico.

## RESULTADOS

### 1.- Resultados globales

De los 46 pacientes estudiados, 20 recibieron radioterapia como tratamiento único y a 26 de ellos se les trató mediante radioterapia más hormonoterapia. Los pacientes con mayor frecuencia presentaron un estadio T2 (47,8%), un Gleason menor o igual a 5 (45,6%) y un PSA previo al tratamiento menor o igual a 10 en el 47,8%.

### 2.- Nadir de PSA (nPSA) tras el tratamiento y supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFB).

La relación del nadir de PSA con las variables pronósticas (estadio, Gleason, PSA pre-tratamiento y hormonoterapia) se presentan en la Tabla II. De las variables estudiadas fueron el estadio clínico, Gleason y hormonoterapia las que se asociaron de forma significativa con la consecución de un nPSA bajo. En nuestra serie el PSA pre-tratamiento no se correlacionó con el nPSA. Presentaron supervivencia libre de fracaso bioquímico en al menos tres años después del tratamiento, 32 pacientes. De ellos 19 recibieron tratamiento con hormonoterapia. El 84,6% presentaron un nPSA  $\leq 1$  ng/ml, para el 9% el nPSA fue  $>1 \leq 2$  ng/ml y para el 6%  $>2$  ng/ml (Tabla III).

### 3.- Toxicidad aguda

Presentaron toxicidad aguda genitourinaria 25 pacientes, de los cuales en 23 casos fue grado 1 y

**TABLA II**

NADIR DE PSA EN RELACIÓN CON LAS VARIABLES PRONÓSTICAS

Nadir PSA post-tratamiento	<1 ng/ml	1-2 ng/ml	>2 ng/ml	Valor p
Estadio				
T1	11 (73%)	2 (13%)	2 (13%)	<0,05
T2	16 (73%)	5 (23%)	1 (5%)	
T3	3 (33%)	1 (11%)	5 (56%)	
Gleason				
$\leq 5$	16 (76%)	3 (14%)	2 (9%)	<0,05
6-7	9 (64%)	4 (29%)	1 (7%)	
8-10	5 (45%)	1 (9%)	5 (45%)	
PSA pre-tratamiento (ng/ml)				
$\leq 10$	13 (59%)	6 (27%)	3 (13%)	0,54
$>10 \leq 20$	9 (69%)	1 (8%)	3 (23%)	
$>20$	8 (73%)	1 (9%)	2 (18%)	
Hormonoterapia				
Si	18 (69%)	5 (19%)	3 (12%)	>0,05
No	12 (60%)	3 (15%)	5 (25%)	

**TABLA III**

SUPERVIVENCIA LIBRE DE FRACASO BIOQUÍMICO (SLFB) A LOS TRES AÑOS DE TRATAMIENTO (RDT VERSUS RDT + HT)

	SLFB total	RDT	RDT + HT	Valor p
Estadio				
T1	12 (37%)	8 (66%)	4 (33%)	<0,05
T2	17 (53%)	5 (29%)	12 (70%)	
T3	3 (9%)	0	3 (100%)	
Gleason				
$<5$	17 (53%)	9 (53%)	8 (47%)	0,24
6-7	10 (31%)	2 (20%)	8 (80%)	
8-10	5 (15%)	2 (40%)	3 (60%)	
PSA pre-tratamiento				
$<10$	16 (50%)	6 (37%)	10 (62%)	< 0,05
$>10 <20$	8 (25%)	1 (12%)	7 (87%)	
$>20$	8 (25%)	6 (76%)	2 (25%)	
Nadir de PSA				
$<1$ ng/ml	27 (84,3%)	12 (41%)	15 (58%)	<0,05
$>1 <2$ ng/ml	3 (9%)	1 (33%)	2 (66%)	
$>2$ ng/ml	2 (6%)	0	2 (100%)	

SLFB: Supervivencia libre de enfermedad.

RDT: Radioterapia

HT: Hormonoterapia

en 2 casos de grado 2. En lo que se refiere a la toxicidad gastrointestinal 19 pacientes presentaron algún grado de toxicidad que no fue superior de grado 2. En ningún caso fue necesario interrumpir

pir el tratamiento por mala tolerancia. No se constataron complicaciones graves. El 45,6% de los pacientes no presentó clínica de toxicidad urinaria según escala de RTOG y el 58,6% no presentó ningún tipo de toxicidad rectal (Tabla IV).

**TABLA IV**  
TOXICIDAD AGUDA SEGÚN ESCALA RTOG

	<b>Vesical</b>	<b>Rectal</b>
Ninguna	21 (45,6%)	27 (58,6%)
Grado 1	23 (50%)	16 (34,7%)
Grado 2	2 (4,3%)	3 (6,5%)
Grado 3		
Grado 4		

## DISCUSIÓN

El cáncer de próstata presenta una alta incidencia en hombres mayores de 50 años, sin embargo se trata de un tumor impredecible en lo que se refiere a su historia natural dado que con frecuencia el cáncer localizado no afecta a la calidad ni a la duración de la vida, parece pues importante identificar aquellos tumores clínicamente localizados con mayores posibilidades de evolucionar a enfermedad metastásica<sup>1</sup>. La determinación de PSA es considerada la medida más sensible para determinar la presencia y magnitud del adenocarcinoma de próstata, permitiéndonos evaluar su progresión en el tiempo así como constatar el grado de respuesta al tratamiento y recaída de la enfermedad, pudiéndose afirmar que en la actualidad los criterios clínicos han quedado desplazados por los criterios bioquímicos a la hora de valorar la eficacia terapéutica tanto en la cirugía radical como tras radioterapia externa.

Los pacientes con adenocarcinoma de próstata confinado a la glándula son candidatos a tratamiento local con intención curativa. La selección de la modalidad terapéutica es tema de controversia dada la mínima aportación de estudios prospectivos que comparen las dos modalidades estándar de tratamiento: la prostatectomía radical y la radioterapia externa. En ambos casos parecen conseguirse índices similares de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años, sin embargo el grupo de pacientes en los que se tien-

de a realizar cirugía radical presenta características pronósticas más favorables por lo que la comparación entre ambas modalidades puede estar sesgada. En los últimos años se ha introducido la braquiterapia, una forma de radioterapia en la que las fuentes radiactivas se implantan directamente en el tumor, como alternativa a la radiación externa y cirugía radical en el cáncer prostático estadio T1-T2 en pacientes en los que por su edad o estado general se desestiman otras formas de tratamiento. En un estudio multicéntrico<sup>2</sup> fueron revisados 1.048 pacientes tratados con implante transperineal de paladio-103 entre 1991 y 1999, consiguiéndose tasas de PSA menores de 1,5 ng/ml con biopsias negativas a los dos años. Así mismo tras la radioterapia externa, y al quedar la glándula in situ, el valor de PSA desciende lentamente no alcanzando niveles indetectables en muchos casos, lo cual no significa falta de respuesta al tratamiento pero sí hace difícil determinar el nadir de PSA (nPSA) óptimo post-radioterapia, así como hay acuerdo en considerar que el nPSA es el valor predictivo más importante del resultado de la radioterapia, no ocurre así al definir el punto de corte óptimo. Es este un punto muy controvertido en la literatura, no ocurriendo así tras prostatectomía radical donde sí parece existir consenso en definir que el PSA post-tratamiento debe ser igual o menor a 0,5 ng/ml con un intervalo de confianza del 95%<sup>3,4</sup>. El nadir de PSA (nPSA) óptimo post-radioterapia varía según los autores desde <2 ng/ml para Pérez<sup>5</sup>, <1,2 para Zagars<sup>6</sup> <1,1 para Ritter<sup>7</sup> o <0,5 ng/ml para Critz<sup>8</sup>. En la 32nd reunión de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) se definió el nadir de PSA óptimo como el valor asociado a una prolongada supervivencia libre de enfermedad (SLE), presentándose los resultados obtenidos al evaluar a 536 pacientes con carcinoma de próstata estadio T1-T2 N0 M0 que fueron tratados mediante radioterapia externa, encontrando que pacientes con PSA menor o igual a 0,5 ng/ml tras tratamiento presentaban un índice de supervivencia libre de enfermedad del 95% a los 5 años y del 84% a los 10 años, disminuyendo al 29% cuando el PSA fue mayor de 0,6 ng/ml, pacientes con un nadir mayor de 1,0 ng/ml podían tener cáncer residual. La tendencia actual parece ser la de aceptar un PSA óptimo menor de 1 ng/ml<sup>9</sup> y preferentemente menor

de 0,5<sup>10</sup> e incluso en publicaciones más recientes de 0,2<sup>11</sup>. Así como el PSA previo al tratamiento refleja el tamaño y agresividad del tumor, el PSA post-tratamiento evalúa la respuesta terapéutica, introduciéndose el concepto de progresión bioquímica, que se define según criterio de la ASTRO (American Society of Therapeutic Radiation Oncology) como tres ascensos consecutivos del PSA por encima del valor de PSA nadir. La progresión clínica se define como recurrencia local cuando se evidencia nódulo palpable por tacto rectal o presencia de biopsia positiva; siendo la recurrencia a distancia la que se manifiesta radiológicamente<sup>12</sup>. Este mismo autor encuentra que la radioterapia externa es un tratamiento adecuado para aquellos pacientes con carcinoma de próstata que presentan un PSA previo menor de 20,0, con estadio clínico T1-T2 y gleason entre 2 y 6; así mismo los pacientes con nadir de PSA menor de 0,5 ng/ml presentan una respuesta más duradera al tratamiento<sup>12</sup>.

Las técnicas de radioterapia externa han evolucionado al incorporar los avances en imagen, consiguiendo definir la zona a irradiar de forma tridimensional, radioterapia conformada tridimensionalmente (3D-CRT), de ese modo se ha aumentado la dosis sobre el tumor aproximándose a 8000 cGy sin riesgo de incrementar con ello la aparición de efectos tóxicos en los órganos adyacentes, fundamentalmente recto y vejiga. Es conocida la relación directa entre dosis y respuesta en la radioterapia del cáncer de próstata<sup>13</sup>. Con las técnicas de radioterapia convencional la dosis se sitúa alrededor de los 6500 cGy con mayor riesgo de provocar cistitis, rectitis aguda, impotencia sexual e incontinencia urinaria. Con la radioterapia convencional se estima que el riesgo de rectitis y cistitis aguda de grado 2 o más es del 60%, siendo para las crónicas no inferior al 15%, son muchos los estudios que demuestran una reducción significativa de estas complicaciones cuando se utilizan campos conformados al reducir la dosis recibida por vejiga y recto<sup>14,15</sup>.

Se suele hablar de eficacia de la radioterapia en función de supervivencia a largo plazo, supervivencia libre de enfermedad (SLE), control bioquímico y control local de la enfermedad<sup>16-18</sup>. Según las series La SLE a los cinco años varía entre el 65%<sup>6</sup> el 70%<sup>9</sup> y el 83%<sup>19</sup>, para este último autor a los 10 años.

La asociación de radioterapia y hormonoterapia en pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad viene siendo habitual y en algunos estudios se muestra que son mayores los índices de supervivencia global a los cinco años en pacientes en los que se emplea dicha asociación terapéutica<sup>20</sup>.

## REFERENCIAS

1. CATALONA WJ.: Prostate Cancer. New York, Grune & Stratton, 1984.
2. SHARKEY J, CHOYNICK SD, BEHAR RJ, PÉREZ R, OTHEGUY J, RABINOWITZ R, STEELE J, WEBSTER C, et al.: Minimally invasive treatment for localized acenocarcinoma of the prostate: review of 1048 patients treated with ultrasound-guided palladium-103 brachytherapy. *J Endourol* 2000 May; **14** (4): 343-350.
3. OESTERLING JE.: Prostate-specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; **145**: 907.
4. KLEINSCHMIDT K, GOTTFRIED HW, RISK A P, MILLER K, WONDEROTH UK, HAUTMANN R: Organ specificity of PSA and PAP. Impact on detection of residual tumor following radical prostatectomy. *J Urol* 1991; **145**: 383 A.
5. PÉREZ CA, MICHALSKI J, LOCKETT MA: radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer. An alternative to an emerging consensus. *Mo Med* 1995; **82**: 696-704.
6. ZAGARS GK, SHERMAN NE, BABAIAAN RJ.: Prostatic-specific antigen: An important marker for prostate cancer treated by external beam radiation therapy. *Cancer* 1991; **67**: 412-420.
7. RITTER MA, MESSING EM, SHANAHAN TG et al: Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; **10**: 1.208-1.217.
8. CRITZ FA, LEVINSON AK, WILLIAMS WH, HOLLADAY DA: Prostate-specific antigen nadir: The optimum level after irradiation for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996 Nov; **14** (11): 2.889-2.892.
9. STOKES SH.: Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Apr 1; **47** (1): 129-136.
10. CRITZ FA, LEVINSON AK, WILLIAMS WH, HOLLADAY CT, GRIFFIN VD, HOLLADAY DA.: Prostate-specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. *J Urol* 1999 Apr; **161** (4): 1.199-1.203.
11. CRITZ FA, WILLIAMS WH, HOLLADAY CT, LEVINSON AK, BENTON JB, HOLLADAY DA, et al.: Post-treatment PSA < or = 0,2 ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999 Dec; **54** (6): 968-971.

12. PRESTON DM, BAUER JJ, CONNELLY RR, SAWYER T, HALLIGAN J, LEIFER ES, MCLEOD DG, MOUL JW.: Prostate-specific antigen to predict outcome of external beam radiatio for prostate cancer. *Urology* 1999 Jan; **53** (1): 131-138.
13. HANKS GE, HANLON WR, KAPLAN E et al.: Conformal technique dose escalation in prostate cancer: improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment PSA>10 ng/ml. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; **32**: 141.
14. SANDLER HM, PÉREZ TAMAYO C, TEN HAKEN RJ, et al.: Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer : Minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother Oncol* 1992; **23**: 53-54.
15. LICHTER AS.: Three-dimensional conformal radiation therapy: a testable hypothesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; **35**: 721-730.
16. HANKS GE, ASBELL S, KRALL JM et al.: Outcome for lymph node dissection negative T1b, T2 (A2-B) prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **21**: 1.099-1.103.
17. JANI AB, CHEN NH, VAIDA F, IGNACIO L, AWAN A, WEICHSELBAUM RR, VIJAYAKUMAR S.: PSA-based outcome analysis after radiation therapy for prostate cancer: a new definition of biochemical failure after intervention. *Urology* 1999 Oct; **54** (4): 700-705.
18. KESTIN LL, VICINI FA, ZIAJA EL, STROMBERG JS, FRAZIER RC, MARTÍNEZ AA.: Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer* 1999 Oct 15; **86** (8): 1.557-1.666.
19. SCHELLHAMMER PF, EL-MAHDI AM, WRIGHT GL, KOLM P, RAGLE R.: Prostate-specific antigen to determine progression-free survival after radiation therapy for localized carcinoma of prostate. *Urology* 1993; **42**: 13.
20. BOLLA M, GONZALEZ D, WARDE P, et al.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N E J Med* 1997; **337** (5): 295-300.

---

Dra. Dña. M. Domínguez Domínguez  
C/ Andrómeda, nº 55  
41700-La Motilla (Dos Hermanas). Sevilla.

(Trabajo recibido el 27 de Julio 2001)