

Cáncer de Próstata: Enfoque Multidisciplinar

Editor: José López Torrecilla

Revisión científica: Rosa Alonso Gutiérrez

Grupo URONC-OR: Adriana Ayala Gil, M^a Ángeles Cabeza Rodríguez, Antonio Gómez Caamaño, Ismael Herruzo Cabrera, Asunción Hervás Morón, José López Torrecilla, Xavier Maldonado Pijoan, Pedro Prada Gómez, Alejandro Tormo y Almudena Zapatero Laborda.

Edita: Medical Practice Group
C/ Tubo 6-8
28223 Madrid
Tel: +34 915 188 773
e.mail: mpg@mpg.es

Imprime: Artes Gráficas Cofás

ISBN: 978-84-690-6576-1

Dep. Legal: M-44.542-2007

- Prólogo del editor	5
- Introducción a la obra	7
INTRODUCCIÓN	
- Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en Europa y España	9
- Biología molecular del cáncer de próstata	23
- Grupos de riesgo en cáncer de próstata	43
- Factores predictivos de fracaso biológico, metástasis y supervivencia	55
- Diagnóstico de extensión en el cáncer de próstata	85
SIMULACIÓN Y PLANIFICACIÓN	
- Simulación virtual en radioterapia externa	113
- Planificación en radioterapia externa	127
- Brachiterapia en cáncer de próstata. Aspectos físicos	155
TRATAMIENTO	
- Actitud expectante en el cáncer de próstata. Indicaciones y opciones	187
- Prostatectomía en el cáncer de próstata	205
- Brachiterapia con semillas permanentes	235
- Brachiterapia con alta tasa de dosis	267
- Radioterapia externa	289
- Papel de la irradiación ganglionar en el cáncer localmente avanzado	315
- Radioterapia tras prostatectomía radical	325
- Comparación entre cirugía, RTE y BQ en el cáncer localmente avanzado	343
NUEVOS ENFOQUES EN EL TRATAMIENTO CON RTE	
- Radioterapia guiada por imagen	365
- Radioterapia hipofraccionada	385
HORMONOTERAPIA	
- Tipos de tratamientos hormonales. Efectos secundarios de la HT	401
- Bases de su utilización. Indicaciones y contraindicaciones de HT	427
- Indicaciones de la asociación de hormonoterapia-RT	439
QUIMIOTERAPIA	
- Papel de la quimioterapia en el cáncer de próstata	459
SEGUIMIENTO DEL PACIENTE	
- Recomendaciones después del tratamiento con Cirugía, RTE u HT	481
- Fracaso biológico tras tratamiento curativo	501
- Fracaso clínico tras tratamiento curativo	511
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO	
- Tratamiento de la enfermedad metastásica	525

EFECTOS SECUNDARIOS EN EL TRATAMIENTO

- Disfunción eréctil y cáncer de próstata **549**
- Manejo de las complicaciones posbraquiterapia y RTE **571**

CALIDAD DE VIDA

- Calidad de vida en los pacientes con cáncer de próstata **589**

ÍNDICE DE AUTORES**605**

La estandarización del PSA en hombres mayores de 50 años ha cambiado la presentación de los tumores prostáticos, siendo en la actualidad casi el 95% no metastático. Sin embargo todavía un porcentaje alto de pacientes son no órgano confinados, por ello herramientas como las tablas de Partin y los nomogramas de Katan pueden ayudar a determinar la probabilidad de extensión tumoral loco-regional y por tanto decidir que tratamiento puede ser el mas adecuado para cada paciente. Si a esto añadimos la amplia implantación del uso de la sub-clasificación de los tumores prostáticos no metastáticos en grupos de riesgo, tenemos bastantes elementos para poder elegir cual debería ser el tratamiento mas adecuado para cada paciente y además predecir las probabilidades de control de la enfermedad.

Pero afortunadamente además de las herramientas que nos informan de la probabilidad de extensión loco-regional de la enfermedad, en la actualidad disponemos de la resonancia magnética, que con su alta precisión permite determinar la rotura capsular y en la invasión de vesículas seminales, proporcionando un mejor estadiaje clínico de la enfermedad

El tratamiento de igual forma ha evolucionado de forma importante en los últimos años, realizándose técnicas quirúrgicas, cada vez menos invasivas y más sofisticadas, y radioterapia (RTC-3D, IMRT, IGRT) o braquiterapia (semillas o alta tasa) mas precisas, permitiendo tratar con menor morbilidad y con altas tasas de control de la enfermedad en los tumores órgano confinados. Además, la asociación de la hormonoterapia a la radioterapia, en el grupo de tumores de alto riesgo, ha modificado de forma significativa la supervivencia global de estos pacientes, que tiempo atrás, con alta frecuencia, desarrollaban metástasis de forma temprana.

Como hecho negativo hay que señalar la falta de marcadores moleculares pronóstico, que permitan identificar los pacientes con mayor riesgo de fracaso con los tratamientos estándar, donde se deberían intentar nuevas estrategias. La investigación en este campo busca también marcadores moleculares que puedan ayudar a seleccionar el grupo de pacientes con tumores prostáticos con curso indolente, donde podamos evitar cualquier tipo de tratamiento.

Todos estos temas han sido abordados en este libro, que es el esfuerzo de un grupo especialistas interesados e implicados en el tratamiento del cáncer y que dentro del grupo URONCOR han querido responder a las preguntas mas frecuentes que nos hacemos en la práctica diaria para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata.

El esfuerzo es el inicio de un proyecto dinamizador de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica que pretende implicar de forma directa al mayor número de profesionales de la Oncología Radioterápica en la mejora de la calidad de los tratamientos que aplicamos a los pacientes.

El trabajo ha sido muy satisfactorio, pero el manejo diario de los conocimientos que se exponen en él será el mejor reconocimiento.

Por mi parte solo dar las gracias a todos los participantes por las horas dedicadas a este proyecto y esperar que con él contribuyamos a la mejora del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata.

*El Editor
José López Torrecilla
16 de septiembre de 2007*

Es una gran satisfacción para mí, hacer la introducción de esta guía que será referente para todos los que estamos interesados en el tratamiento del cáncer de próstata.

El cáncer de próstata tiene una incidencia muy alta en toda la comunidad Europea y en España es de 45 por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, gracias al diagnóstico precoz y a los tratamientos cada vez más eficaces, la supervivencia relativa en nuestro país es de un 65% y en los pacientes de bajo riesgo alrededor del 90%. Los pacientes que no se curan y fallecerán por enfermedad metastásica, será tras una evolución larga, gracias a los modernos tratamientos.

La radioterapia tiene un papel cada día más importante en el tratamiento del cáncer de próstata, y el Oncólogo Radioterápico debe ser junto con el urólogo, los protagonistas del diseño del mejor tratamiento para cada paciente.

Gracias al diagnóstico precoz, mediante la determinación del PSA, una gran parte de los pacientes son diagnosticados en estadios tempranos, con enfermedad localizada en la próstata y cuyo tratamiento quirúrgico o radioterápico tendrá las mismas posibilidades de control. En estos casos, la elección del mejor tratamiento, debe de hacerse con aquel que ofrezca menos efectos secundarios agudos, menores costes y menor toxicidad crónica, con la misma eficacia. Es por ello que una información detallada y ecuánime al paciente, le hará decidir según sus preferencias.

La evolución tecnológica y el mayor conocimiento de la biología tumoral y de los factores pronósticos, ha hecho que los Oncólogos Radioterápicos podamos ofrecer a estos pacientes un tratamiento, con los mismos resultados que la cirugía y con escasa toxicidad. Desde los antiguos equipos con planificaciones en 2D hemos pasado a planificación 3D, a planificación inversa con disminución de la dosis en órganos de riesgo y tratamientos con IMRT.

El movimiento interno de la próstata, también ha sido superado con tratamientos con imagen guiada IGRT y Tomoterapia que nos permiten tratar todavía con menos márgenes y menor toxicidad. Empiezan ya los nuevos diseños con protones.

Técnicas todas con implantación y rápida evolución en el tiempo, que nos obligan a estar en continua formación y aprendizaje, pero que aseguran incremento en curaciones, menor toxicidad y mejor calidad de vida para nuestros pacientes.

Como tratamiento único o unido a hormonoterapia, complementario a cirugía, asociado a nuevas dianas terapéuticas..... con el conocimiento de la medicación para mejorar y tratar la osteoporosis, la impotencia... el Oncólogo Radioterápico tiene la obligación de formarse cada día en las múltiples facetas de la especialidad. Como médico clínico la primera, como especialista en la técnica además.

Esta guía, fruto del interés y trabajo del Grupo URONCOR, grupo de trabajo de tumores urológicos de la SEOR, nos permite a toda la Sociedad y a todos los médicos interesados en los tumores de próstata, ponernos al día sobre los avances tecnológicos y las mejores evidencias científicas clínicas.

Desde la Junta directiva de la SEOR, damos las gracias a todos los autores, a su coordinador el Dr. López Torrecilla, a la Dra. Rosa Alonso por la coordinación científica, y a los laboratorios IPSEN que han hecho posible la elaboración de esta guía.

Muchas gracias por contribuir al progreso de la SEOR con vuestro trabajo.

*Ana Mañas
Presidenta de SEOR*

Introducción

capítulo

Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Próstata en Europa y España

Carmen González Sansegundo - Juan A. Santos Miranda

Servicio de Oncología Radioterápica

Felipe Herranz Amo

Servicio de Urología

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN- MADRID

CONTENIDO

Introducción • Incidencia y mortalidad en EE.UU. • Incidencia y mortalidad en Europa • Incidencia y mortalidad en España

En la actualidad, la implantación generalizada de programas de detección precoz con PSA, hace que el cáncer de próstata (CP) se encuentre a la cabeza en la incidencia de las neoplasias malignas diagnosticadas en los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.), excluyendo el cáncer de piel. Representa además, la segunda causa de muerte por enfermedad oncológica en el varón, por detrás del cáncer de pulmón (figura 1). Se estima que en el año 2006 se diagnosticaron en EE.UU. 234.460 nuevos casos y fallecieron por esta enfermedad 27.350 varones¹. Estas cifras suponen el 33% de los casos nuevos de cáncer diagnosticados en el varón en EE.UU. en la actualidad.

Figura A

Próstata (33%)
Pulmón y bronquios (13%)
Colón y recto (10%)
Vejiga (7%)
Melanoma cutáneo (5%)
Riñón (3%)
Leucemia (3%)
Cavidad oral (3%)
Páncreas (2%)
Otras localizaciones (17%)



Figura B

Pulmón y bronquios (31%)
Colón y recto (10%)
Próstata (9%)
Páncreas (6%)
Leucemia (4%)
Esófago (4%)
Hígado y vía biliar (4%)
Linfoma no-Hodgkin (3%)
Vejiga (3%)
Riñón (3%)
Otras localizaciones (22%)



Figura 1- Tumores más frecuentes (figura A) y mortalidad por tumores (figura B), según la estimación de la incidencia y de la mortalidad por cáncer en EE.UU. para 2006. Se excluyen los tumores basocelulares y escamosos de la piel¹.

La incidencia de CP en una población determinada está influenciada por varios factores: la edad, su distribución racial, y la existencia o no de programas de diagnóstico precoz. La edad media de la población y su distribución racial son factores no modificables, en cambio, la determinación del PSA como diagnóstico precoz, los criterios utilizados para la

indicación de la biopsia, y las sucesivas rebiopsias, así como la agresividad de la técnica de biopsia podrían explicar las diferencias encontradas en la incidencia de CP en poblaciones similares².

Según los datos publicados por E. David, de la Universidad de Colorado³, la mayor incidencia de CP se registra en EEUU, Canadá y países escandinavos, y la menor en China y otros países asiáticos (figura 2). Además de los factores expuestos en el párrafo anterior, la susceptibilidad genética, la exposición a factores de riesgo y/o los distintos sistemas de registro son otras causas que se han barajado para explicar estas diferencias poblacionales.

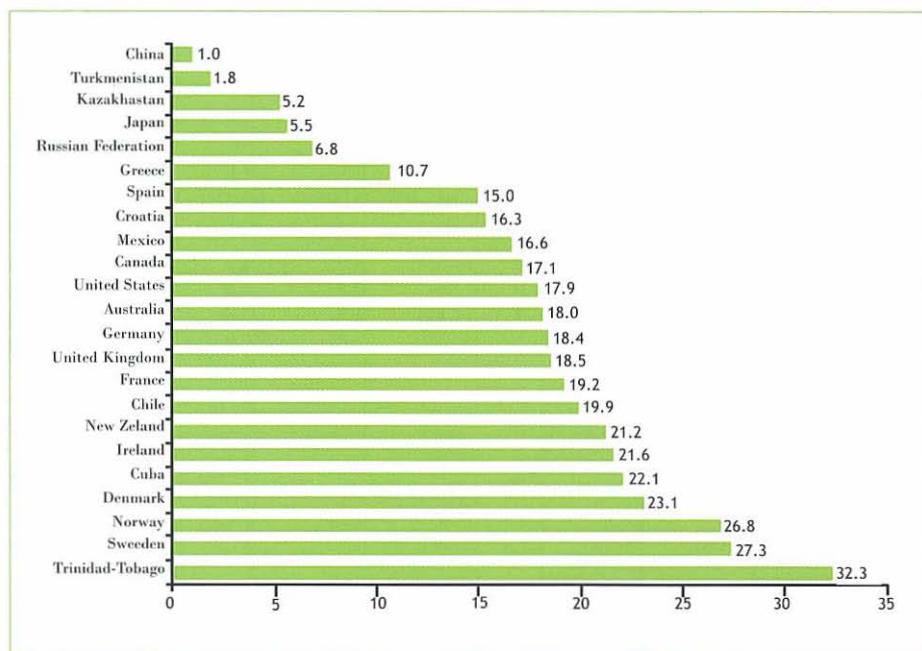


Figura 2- Tasa de mortalidad ajustada por edad, por 100.000 hombres, en diferentes países en el año 2000³.

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC), como parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), elabora una base de datos llamada Globocan, cuya última actualización es del año 2002⁴. La estimación de la tasa de incidencia del CP ajustada a la población mundial fue de 25,3 casos/100.000 habitantes, existiendo una gran diferencia entre los países del norte de América (119,9 casos/100.000 hab.) y Europa occidental (61,6 casos/100.000 hab.) con respecto a los

Incidencia y Mortalidad en EE.UU.

FUENTES DE INFORMACIÓN

El *Surveillance, Epidemiology, and End Results* es el programa del National Cancer Institute (NCI) autorizado como la fuente de información que recoge la información, incluyendo en la actualidad información sobre los 51 estados¹.

Desde 2004, en EE.UU., se han establecido nuevas entidades dedicadas de forma específica al estudio y registro del CP: *Prostate Cancer Outcomes Study* (PCOS), *Center for Prostate Disease Research* (CPDR), *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor* (CAPSURE), y *Shared Equal Access Regional Cancer Hospital* (SEARCH). Todas ellas, además de crear bases de datos sobre la incidencia y la mortalidad del CP, analizan parámetros de calidad de vida, factores de riesgo, protocolos de actuación, resultados de detección precoz, etc⁶.

INCIDENCIA

La tasa de incidencia de CP en el año 2002 fue de 161,2 casos/100.000 hombres para todas las razas (blancos: 151,5; negros: 234,1; hispanos: 135,1; asiáticos: 84 e indios: 74,2). Al ajustar a la población estándar mundial se obtiene una incidencia de 117,7 casos/100.000 hombres (115 para la raza blanca y 188,7 para la negra)².

En la figura 3, se pueden observar los cambios en la incidencia del CP con el tiempo. Según Sarma y col.⁷, en el periodo 1973-1988 la incidencia del CP experimentó un incremento anual del 2,9%. Después de la introducción del PSA la incidencia aumentó de forma muy importante (17,5% anual entre 1988 y 1992). A partir de aquí, la incidencia comenzó a decaer (en el periodo 1992-1995 descendió un 11,2% anual) estabilizándose entre 1995 y 1998. En cambio, al estratificar por edad menor o, igual y superior de 65 años, esta disminución de la incidencia sólo se observa en los sujetos mayores de 65 años, mientras que en los menores de esta edad existe un aumento constante de la incidencia. En los datos del 2006 del SEER¹, se ha comunicado un aumento en la incidencia de un 1,7% en el período 1995-2002.

MORTALIDAD

La tasa de mortalidad en el año 2002 para todas las razas fue de 28,1 casos/100.000 hombres (blancos: 25,8; negros: 63; hispanos: 22; asiáticos: 10,3 e indios: 15,7). Ajustando a la población estándar mundial se obtiene una mortalidad de 13 casos/100.000 hombres (11,8 blanca/30,7 negra)².

Existe un aumento progresivo de la mortalidad hasta el año 1993 (39,3 casos/100.000 hombres) en el que se alcanzó la mortalidad más elevada. En el periodo 1994-1998 se reduce en un 9% y en el periodo 1999-2002 la reducción, con respecto al periodo anterior, fue del 16,5% (media de mortalidad 29,8 casos/100.000 hombres) (figura 3). Esta disminución de la mortalidad se sigue manteniendo al estratificar por razas¹.

La probabilidad de que un varón sea diagnosticado de un CP a lo largo de su vida en EE.UU. se estima en el 18%, con una probabilidad de fallecer por esta patología del 3%.

Incidencia y Mortalidad en Europa

FUENTES DE INFORMACIÓN

La *European Network of Cancer Registres* (ENCR), dependiente de la Comisión Europea, se creó en 1989 con los siguientes objetivos:

- Mejorar la calidad, favorecer la comparación y aumentar la eficacia en la búsqueda de los datos de incidencia del cáncer.
- Crear las bases para la monitorización de la incidencia y mortalidad por cáncer en la Unión Europea.
- Proveer información regularmente del cáncer en Europa.
- Promover el uso de los registros de tumores en el control, planificación sanitaria e investigación del cáncer.

Los datos que se recogen de los 25 países participantes se incluyen en la base de datos EUCAN³, cuya última actualización es de 2004. Los registros de tumores españoles que aportan datos sobre incidencia y mortalidad son: Albacete, Asturias, Canarias, Cuenca, Gerona,

Granada, Mallorca, Navarra y Tarragona.

En un estudio sobre la estimación de la incidencia del cáncer en Europa en 1995⁹, el CP se situó en tercer lugar en frecuencia (11%) en el varón, después de las neoplasias de pulmón (22%) y el cáncer colorrectal (12%).

INCIDENCIA

La estimación de la tasa de incidencia de CP en la Unión Europea para 2006, ajustada a la población estándar europea, fue de 86,7 casos/100.000 hab. y ajustada a la población estándar mundial del 42,61 casos/100.000 hab. El país con la mayor incidencia fue Irlanda (182) y con la menor Moldavia (18,7)⁸. En España se ha estimado una incidencia de 77,2. Los datos de toda la Unión Europea se detallan en la tabla II.

No existen muchos datos para poder predecir cómo está evolucionando la incidencia del CP en Europa. La ENCR estimó la incidencia, ajustada a la población estándar europea, de CP en la Unión Europea para los años 1990, 1995, 1997 y 1998 en 46,1, 55,5, 69,21 y 67,55 casos/100.000 hab., respectivamente. Estas tasas parecen demostrar que después de un ascenso estamos entrando en un periodo de estabilización².

Los últimos datos presentados por la ENCR estiman que en el año 2006 se diagnosticaron 3.191.600 casos de cáncer en los 25 países pertenecientes a la Unión Europea. De ellos, 301.500 fueron casos de CP, lo que supone una incidencia del 24,1%, cifra inferior al 33% presentada en EE.UU., pero que demuestra el ascenso del CP en la lista de los tumores más frecuentes en varones en Europa⁸.

MORTALIDAD

La estimación de la tasa de mortalidad de la U.E. para 1998, ajustada a la población estándar europea, fue de 22,2 casos/100.000 hab. y ajustada a la población estándar mundial de 14,65 casos/100.000 hab. El país con la mayor mortalidad fue Eslovenia^{8,3} y con la menor Moldavia^{9,6}.

Tampoco existen datos para poder predecir cómo está evolucionando la mortalidad del CP en Europa. La ENCR estimó la mortalidad ajustada a la población estándar europea de CP en la Unión Europea para los años 1995, 1997, 1998 en 27, 25, 78, 25, 55 casos/100.000 hab., respectivamente.

En España se ha estimado una mortalidad de 18,4⁸. Los datos de toda la Unión Europea se detallan en la tabla II.

Tabla II - Estimación de la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en la U.E. (EUCAN 2006)⁸.

PAÍS	INCIDENCIA	MORTALIDAD
AUSTRIA	134,6	24,9
BELGICA	160,8	36,9
CHIPRE	74,6	17,1
REPÚBLICA CHECA	76,1	32,2
DINAMARCA	80,3	36,7
ESTONIA	65,3	36
FINLANDIA	149,7	27,1
FRANCIA	133,5	23,8
ALEMANIA	113	21,2
GRECIA	81	18,8
HUNGRIA	85,6	24,2
IRLANDA	182	31,1
ITALIA	108,4	16,7
LITUANIA	109,7	32,8
LUXEMBURGO	93,6	16,3
MALTA	68,8	15,3
HOLANDA	98,4	26
POLONIA	51	24,3
PORTUGAL	101,2	24,7
ESLOVAQUIA	51,2	24
ESLOVENIA	70,2	38,3
ESPAÑA	77,2	18,4
SUECIA	157,2	36,5
GRAN BRETAÑA	107,3	25,4
UNIÓN EUROPEA/EU5	106,2	23,2
ISLANDIA	140,5	34,3
NORUEGA	133,2	35,2
SUIZA	137	29,3
BULGARIA	36	15,9
RUMANIA	32,2	16,3
ALBANIA	62,1	29,8
BOSNIA HERZEGOVINA	42	19,4
CROACIA	67,8	27
MACEDONIA	31,9	14,9
MOLDAVIA	18,7	9,6
FEDERACIÓN RUSA	30,1	16
SERVIA Y MONTE NEGRO	32,3	13,7
UCRAINA	26,7	14,1
EUROPA	86,7	22,2

te, por lo que no parece que existan cambios significativos en la evolución de la mortalidad. Actualmente, el CP supone la tercera causa de muerte por cáncer en Europa, con una cifra estimada del 10,4% de las muertes por cáncer en 2006⁸.

Incidencia y Mortalidad en España

FUENTES DE INFORMACIÓN

En España existen registros de cáncer poblacionales en Cantabria, País Vasco, Navarra, Zaragoza, Gerona, Tarragona, Mallorca, Albacete, Cuenca, Murcia, Granada, Islas Canarias, Asturias y La Rioja. Sin embargo, los últimos datos disponibles en los mejores casos no sobrepasan el año 2000 y, además, no es posible acceder a la mayoría de ellos a través de la red².

El Centro Nacional de Epidemiología, dependiente del Instituto de Salud Carlos III, tiene un Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Entre sus funciones están el desarrollo de la investigación sobre las causas del cáncer, la monitorización de las tendencias temporales y su distribución geográfica en España.

INCIDENCIA

La base de datos EUCAN 1998 calculó para España una tasa de incidencia bruta, ajustada a la población estándar europea y mundial, de 55,22, 45,33 y 28,26 casos/100.000 hab.⁹, respectivamente. En 2006, la tasa de incidencia bruta estimada en España es de 77,2 casos/100.000 hab.⁸

Según un informe del registro de tumores de Navarra¹⁰, la estimación de la incidencia ajustada a la población estándar europea para España durante el periodo 1997-2006 es de 56,29 casos/100.000 hab., diagnosticándose 13.212 (IC 95%: 6.245 – 24.524) nuevos casos al año.

En España no existe un registro central de tumores que unifique los distintos registros existentes. Además no es posible conseguir los datos de algunos de los registros locales. En la Comunidad de Madrid¹³ y en la de Andalucía¹⁴ se han llevado a cabo dos exhaustivos estudios sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad en estas regiones. En el prime-

ro se obtuvo una tasa de incidencia bruta, ajustada a la población española de 1998, a la población estándar europea y mundial de 100,4; 120,1; 103,5 y 68,6 casos/100.000 hab., respectivamente¹³. El 26% de los casos de CP se diagnosticaron en la sanidad privada. La edad media y la mediana al diagnóstico fueron de 70 años. En el decenio 70-79 años fue cuando se detectó la incidencia cruda más elevada. Aunque no existe un estudio de toda la Comunidad de Madrid sobre la evolución de la tasa de incidencia, basándose en los datos parciales de la bibliografía, parece existir un importante incremento de dicha incidencia. En Andalucía, y sólo con los datos del Sistema Público de Salud¹⁴, la incidencia ajustada a la población española, europea y mundial fue de 44, 80, 39, 71 y 26, 58 casos/100.000 habitantes.

MORTALIDAD

Según los datos de la página *web* del Centro Nacional de Epidemiología¹¹, la tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea por cáncer de próstata en España fue, en el año 2003, de 19,63 casos/100.000 hab. Esta mortalidad ha experimentado un descenso progresivo desde el año 1992, como se puede comprobar en la figura 4. La edad media al fallecimiento ha aumentado desde los 73,6 años de 1992 a los 75, y 6 años en el 2003.

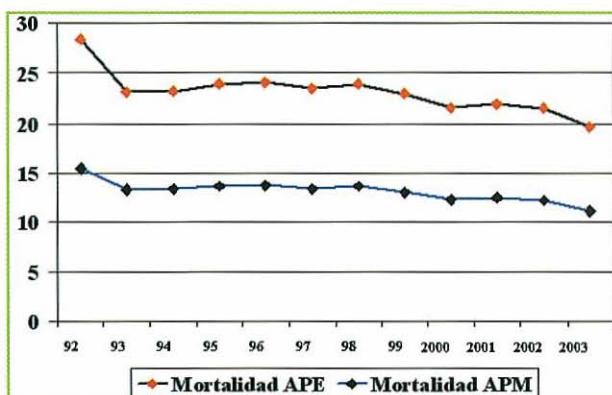


Figura 4- Tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea (APE) y mundial (APM) por cáncer de próstata en España².

Los datos del Instituto Nacional de estadística (INE) sobre mortalidad por cáncer de próstata en las comunidades autónomas se recogen

en la tabla III. Estos datos son la última referencia publicada en el año 2000.

Tabla III- Tasas de mortalidad por 100.000 habitantes por comunidad autónoma de residencia. Datos del INE 2000.

Cáncer de Próstata

13,66	Total nacional
10,03	Andalucía
23,36	Aragón
18,90	Asturias
12,79	Baleares
9,59	Canarias
14,95	Cantabria
20,57	Castilla y León
15,18	Castilla-La Mancha
12,81	Cataluña
12,70	Comunidad Valenciana
14,06	Extremadura
20,08	Galicia
10,97	Madrid
10,49	Murcia
18,04	Navarra
14,48	País Vasco
23,78	Rioja
7,86	Ceuta y Melilla

En la figura 5 se recoge la tasa de mortalidad por CP en las diferentes comunidades autónomas, según la publicación del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la situación del cáncer en España¹².

PRÓSTATA

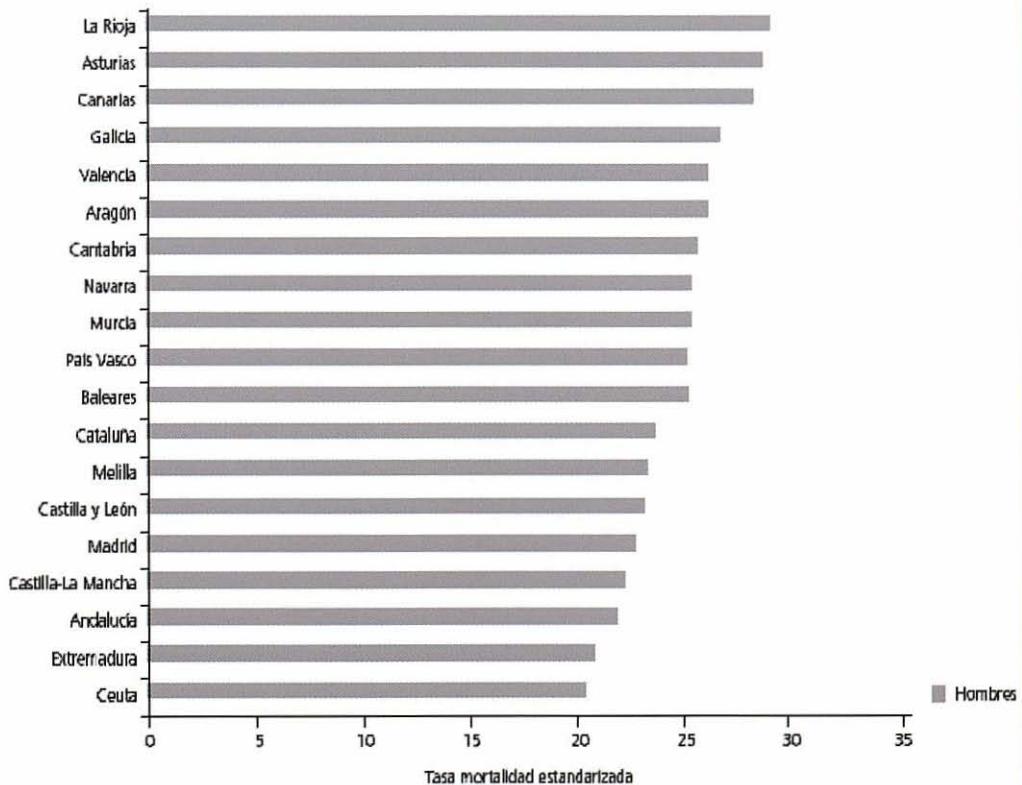


Figura 5- Tasa de mortalidad por cáncer de próstata en las diferentes comunidades españolas en el año 2000. Tomada de "La situación del cáncer en España"¹².

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, y cols. *Cancer Statistics*, 2006. Ca Cancer J Clin. 2006; 56:106-30.
2. Herranz F, Verdú F. *La incidencia del cáncer de próstata en estudios poblacionales*. En: Angulo J y Leiva O. "Cáncer de próstata". Luzán 5 SA. Madrid. 2007
3. David E. *Epidemiology of Prostate Cancer*. "Urology" 2003;62 (suppl. 6A):3-12.
4. http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/Table2_sel.htm
5. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. *Continuing declines in cancer mortality in the European Union*. "Ann Oncol" 2007;18:593-5.
6. Cooperberg MR, Park S, Carroll PR. *Prostate cancer 2004: insights from national disease registries*. Oncology (Williston Park) 2004;18:1239-47.
7. Sarma AV, Schottenfeld D. *Prostate cancer incidence, mortality, and survival trends in the United States: 1981 - 2001*. "Sem Urol Oncol" 2002;20:3-9.
8. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombert M and Boyle P. *Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006*. "Ann Oncol" 2007;18:581-92.
9. Bray F, Ferlay RS, Parkin DM. *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995*. "Eur J Cancer" 2002;38:99-166.
10. <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/n2/colaba.html>
11. <http://cne.isciii.es/cancer/cancer1.htm>
12. <http://cne.isciii.es/cancer/cancer-msc.pdf>
13. Herranz F, Arias F, Arrizabalaga R y cols. El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. I - Incidencia. Actas Urol Esp 2003;27:323-34.
14. Moralez A. *El cáncer de próstata en Andalucía 2004*. Dispublic, SL. 2006.

capítulo

Biología Molecular del Cáncer de Próstata

Asunción Hervás Morón
Servicio de Oncología Radioterápica
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL- MADRID

Jesús Romero Fernández
Servicio de Oncología Radioterápica
HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO- MADRID

M^a Carmen Vallejo Ocaña
Servicio de Oncología Radioterápica
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL- MADRID

CONTENIDO

- Introducción • Alteraciones moleculares en cáncer de próstata
- Factores moleculares de respuesta a la Radioterapia • Nuevas dianas en cáncer de próstata • Conclusiones

de las alteraciones genéticas de la línea germinal asociadas al cáncer de próstata (CP) afectan a genes relacionados con la inflamación. En la patogénesis molecular del CP se han identificado alteraciones somáticas de genes que participan en la defensa contra la inflamación, como el gen GSTP1 que codifica para un enzima detoxificante, y en la remodelación tisular¹⁰. Recientemente se ha descrito una nueva entidad denominada atrofia inflamatoria proliferativa (PIA) considerada como lesión preneoplásica que comparte muchos rasgos moleculares con la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y el cáncer de próstata¹¹. Todas estas evidencias apuntan hacia el papel preponderante que tiene la inflamación en la etiología del CP¹². La existencia de más de un patrón evolutivo histológico es la hipótesis cada vez más aceptada en esta enfermedad^{7,13}.

Progresión hacia la andrógeno-independencia

La dihidrotestosterona (DHT) es esencial para el crecimiento del cáncer de próstata primario. Activa el receptor androgénico (AR) que es un miembro de la familia de factores de transcripción nuclear. El AR señala varias vías, entre ellas BRCA1 y TGFβ¹⁴.

La mayoría de los cánceres de próstata expresan AR. Los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica son tratados con terapias hormonales dirigidas a deprivación de andrógenos, bloqueo de AR o ambos. Entre el 70-80% de los pacientes responden inicialmente a la terapia supresora androgénica. Durante el curso clínico se objetiva una transición de pacientes respondedores a resistentes. Esta transición implica un sustancial empeoramiento en el pronóstico, dado que no existe en estos pacientes regímenes terapéuticos eficaces¹⁵.

Varios mecanismos están implicados en esta progresión:

1. La amplificación del gen AR acompañada de sobreeexpresión del receptor podría llevar al crecimiento andrógeno-independiente de las células del cáncer de próstata por incremento de la sensibilidad a bajas concentraciones de andrógenos circulantes.
2. Una mutación puede ocurrir en el gen AR y cambiar la especificidad del ligando de AR, llevando a la activación por no andrógenos o antianandrógenos.

3. El cáncer de próstata andrógeno-independiente puede también progresar en la ausencia de una mutación en el gen AR, por vías de señalización AR ligando-independientes.

La amplificación de AR se objetiva en el 30% de cáncer de próstata refractario a tratamiento hormonal y mutaciones de AR se observan entre el 8-46%¹⁶.

GENES IMPLICADOS EN CÁNCER FAMILIAR

El riesgo de cáncer de próstata está estrechamente relacionado con la historia familiar. En el cáncer de próstata familiar la edad de presentación suele ser menor de 55 años y existen familiares de primer grado afectos. El tipo familiar acontece en el 40% de pacientes que debutan con su enfermedad por debajo de 55 años y en un 9% por encima de 85 años¹⁷. Los genes implicados en el cáncer familiar no parecen estar mutados en los casos esporádicos y el curso clínico difiere ampliamente en las dos situaciones. Sin embargo, debido a la baja penetrancia de los genes implicados, es difícil la distinción entre ambos tipos a nivel molecular. Se han identificado diversos genes de susceptibilidad al cáncer de próstata, como los genes ELAC2, RNASEL, MSR1, NSB1, y CHEK2, aunque el número de casos debido a mutaciones de la línea germinal es baja.

Tabla 1- Genes en cáncer de próstata hereditario

Gen	Locus	Función	Cáncer de próstata
ELAC2	17p	Hidrolasa metal dependiente	Desconocido
RNASEL	1q	Ribonucleasa que degrada ARN viral y celular y puede producir apoptosis	Delección
MSR1	8p	Codifica un receptor de macrófagos responsable del consumo celular de moléculas	Delección
NSB1	5p	Codifica una proteína, nibrina, implicada en el proceso de reparación de roturas de doble cadena del ADN	Delección
CHEK2	22q	Regulador de p53 en la vía de señalización de daño al ADN	Delección

HPC1 (*hereditary prostate cancer 1 gene*), denominado así por ser el primer gen encontrado en el cáncer de próstata hereditario. Es predictor de riesgo de cáncer de próstata en algunas familias con alta frecuencia de esta enfermedad. También se ha relacionado con familias en la que la edad de presentación del cáncer es baja (menores de 60 años). Contiene la región codificante del gen RNASEL, una ribonucleasa que degrada el ARN viral y produce apoptosis¹⁸.

Aunque más controvertido, también se ha sugerido la participación del gen MSR1, implicado en respuesta a la inflamación, en cáncer de próstata. Otros genes que participan en procesos de reparación y alteraciones del ciclo tienen un posible papel en cáncer de próstata¹².

Las familias portadoras de mutaciones germinales del BCRA1 o BCRA2, implicadas en el cáncer de mama y ovario hereditario, también tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata. Varones con mutaciones germinales de BCRA1 tienen un riesgo más alto estimado en 3.33 de desarrollar un cáncer de próstata comparados con aquellos sin mutaciones en este gen¹⁹.

ALTERACIONES MOLECULARES EN CÁNCER DE PRÓSTATA ESPORÁDICO

Polimorfismos genéticos

Al igual que genes de alta penetrancia mencionados anteriormente, alelos de baja penetrancia pueden también contribuir al desarrollo del cáncer de próstata a través de polimorfismos de PSA (*prostate specific antigen*), isoformas del citocromo p-450 y genes implicados en el metabolismo androgénico: el gen del receptor androgénico (AR) y el gen SRD5A2 que codifica para la proteína SRD5A2, que convierte la testosterona en su forma más activa, la dihidroxitesterona²⁰.

Factores epigenéticos

La hipermetilación de promotores de genes ha sido observada en pacientes con cáncer de próstata. El cambio somático más frecuentemente asociado con el cáncer de próstata es epigenético, la hipermetilación de glutathione-S-transferase-pi (90% de pacientes). Otros cambios epigenéticos como la interacción entre el gen EZH2, represor de la transcripción y E-cadherin, han sido descritos como factores pronósticos importantes para la progresión del cáncer de próstata y recidiva bioquímica²¹.

Cambios citogenéticos

La mayoría de los cánceres de próstata tienen un cariotipo masculino diploide. Gracias a diferentes métodos de estudio (FISH) han sido mostrados una serie de anomalías citogenéticas asociadas con el cáncer de próstata. El cambio genético más frecuente es la pérdida de heretocigocidad del cromosoma 8p, el cual ocurre en PIN de alto grado y 60% de los cánceres de próstata²². PTEN, localizado en la región 10q23, está mutado en un tercio de los cánceres de próstata hormonorrefractario²³.

Mutaciones de oncogenes

MYC. Es uno de los genes más tempranos expresados en la glándula prostática después de la estimulación androgénica. Está regulado por el AR y es necesario para el crecimiento AR-dependiente y AR-independiente. Esos datos sugieren que MYC puede estar implicado en el desarrollo del cáncer de próstata andrógeno-independiente²⁴.

BCL2. La familia de proteínas bcl2, tiene bien funciones proapoptóticas (Bax) o antiapoptóticas (bcl-2). En tejido prostático sano sólo las células epiteliales basales expresan bcl2. El Bcl2 generalmente no se expresa en células de cáncer de próstata andrógeno-dependientes, mientras que sí lo está en células andrógeno-independientes, sugiriendo que un incremento en la expresión de bcl2 en cáncer de próstata está asociado con la transición a andrógeno-independencia²⁵.

Receptor tirosín kinasa

IGF1 (*Insulin-like growth factor 1*): es un potente estimulador del crecimiento de células normales y neoplásicas. Presenta actividad antipoprotótica en células epiteliales prostáticas. Asociado con incidencia cáncer de próstata avanzado²⁶.

ERB2 es un receptor TK que pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmico. Su sobreexpresión ha sido asociada con cáncer de próstata andrógeno-independiente por activación de AR, lesiones de alto grado y estadios avanzados²⁷.

PI3K es una de las vías de señalización más importantes activadas por el receptor TK. Controla funciones biológicas importantes (regulación

del crecimiento celular, apoptosis, migración...). Conocido efecto sinergístico entre las vías de señalización de andrógenos y PI3K²⁸.

Angiogénesis: VEGF

Factor importante en el estímulo de proliferación celular y angiogénesis. Se encuentra altamente expresado en la mayoría de los tumores de próstata. Elevados niveles de VEGF se correlacionan con Gleason más elevado, progresión de la enfermedad tras el tratamiento, y enfermedad metastásica; pudiendo estar implicado en el desarrollo de las metástasis osteoblasticas²⁹.

E-cadherina y moléculas relacionadas

Implicada en la regulación de la adhesión y morfología celular. Una disminución en la expresión de este complejo se relaciona con un fenotipo de cáncer más agresivo. La expresión de E-cadherina en cáncer de próstata es un factor pronóstico significativo pudiendo ser un potencial marcador pronóstico en cáncer de próstata³⁰.

Inactivación de genes supresores

P53. La frecuencia de mutaciones de este gen en cáncer de próstata varía del 3-79%. Se detecta con mayor frecuencia en carcinoma metastásico. Aunque la tasa de mutaciones de p53 como marcador pronóstico es controvertida, la inactivación de p53 ocurre como un hecho tardío en cáncer de próstata en progresión³¹.

PTEN. Ha sido localizado en el cromosoma 10q23. Su función está relacionada con apoptosis, regulación del ciclo celular y angiogénesis. En cáncer de próstata la pérdida de heterocigocidad se ha detectado entre el 15-49% de tumores localizados, mientras que la mutación del gen se detecta en menos del 10% de esos casos. La pérdida de expresión de PTEN se correlaciona con Gleason de alto grado y estadios avanzados³².

P27. Es un inhibidor del complejo CDK2- ciclina E. Una baja concentración de p27 se ha asociado con el Gleason y aneuploidia en estudios basados en muestras de cáncer de próstata. La baja expresión de p27 se asocia con mayor tasa de recidiva y peor supervivencia libre de enfermedad³³.

Hay estudios que apoyan la teoría de múltiples pasos en la carcinogénesis del cáncer de próstata con la crucial relevancia de dos procesos claves (**P27** y **PTE**) ocurriendo a lo largo del proceso de transformación maligna³⁴.

Cambios genéticos en respuesta al estrés oxidativo: inflamación crónica

GSTP1. Conocido como gen "carekater" o "protector". La hipermetilación del promotor del gen conduce a las células prostáticas (80%) a una gran susceptibilidad ante los daños genómicos oxidativos en un contexto de inflamación. Su inactivación puede llevar a la acumulación de eventos mutacionales en la carcinogénesis del cáncer de próstata. Las células con GSTP1 defectuoso, por tanto, son más vulnerables a oxidantes que pueden causar daños genómicos y promover la transformación a PIN y cáncer de próstata¹⁰. Podría ser un buen marcador ya que es fácil de detectar en sangre periférica, orina y secreciones prostáticas.

COX2. Es una enzima clave implicada en la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas. Durante el proceso inflamatorio, COX2 es inducida por estrés oxidativo. Varios mecanismos carcinogénicos tales como adhesión, proliferación, apoptosis y angiogénesis son dependientes de COX2. Está expresada en concentraciones muy bajas o indetectables en células prostáticas sanas y no está expresada en PIN o cáncer de próstata pero sí en PIA (*Proliferative inflammatory atrophy*). Su inhibición podría prevenir el cáncer de próstata al inhibir el proceso inflamatorio en la glándula prostática³⁵. Estudios epidemiológicos asocian un riesgo más bajo de cáncer de próstata con el uso de AINE³⁶.

Factores Moleculares de Respuesta a la Radioterapia

Los factores pronósticos pretratamiento generalmente aceptados incluyen: PSA, grado histológico Gleason y categoría T. Diferentes algoritmos establecen grupos de riesgo prediciendo el riesgo de recaída bioquímica. Estos grupos de riesgo nos informan acerca de la evolución clínica de los pacientes pero no nos permiten determinar la res-

puesta a la radioterapia de un paciente concreto. Además, existe entre un 30-50% de discordancia entre el estadio clínico y el patológico limitando el valor predictivo de esos modelos. Los marcadores moleculares nos permiten, además del conocimiento de la respuesta al tratamiento, la potencial modificación farmacológica de la alteración para incrementar la radiosensibilidad de los tumores.

Los marcadores predictivos de respuesta a tratamientos específicos (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia) son importantes en la medida en que permitan optimizar el tratamiento más efectivo y proporcionar información que facilitará la selección y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas³⁷.

Debido a que la inherente radiorresistencia celular juega un papel crítico en el fracaso a la radioterapia numerosos estudios investigan la correlación entre la expresión de factores moleculares en tumores prostáticos y la respuesta clínica a la RT en pacientes con cáncer de próstata localizado³⁸.

Los genes más estudiados como predictores de respuesta a la RT se pueden encuadrar en siete grupos en cuanto a su función: apoptosis (p53, bcl2/bax, EGR1); receptores de andrógenos (AR); receptores membrana y traducción de señal (HER2/neu, ras, PTEN); regulación del ciclo celular (pRb, p16, p21, p27, c-myc); marcadores de proliferación (Ki67); moléculas de adhesión y factores relacionados con angiogénesis (VEGF, VEGFR).

Tabla 2- Factores predictivos de respuesta en cáncer de próstata

FUNCION	MARCADOR
Apoptosis	P53, bcl-2, EGR1
Receptores de andrógeno	AR, activación vías de señal
Traducción de señal	HER-2/neu, Ras,PTEN
Regulación ciclo celular	pRb,p16,p21,p27,c-myc
Marcadores de proliferación	Ki-67, aneuploidia
Moléculas de adhesión	E-cadherina
Factores relacionados angiogénesis	VEGF, VEGFR

BCL-2

Las proteínas que regulan la apoptosis han sido las primeras dianas de estudio en pacientes con cáncer de próstata. La familia de proteínas bcl-2 son reguladores clave de la apoptosis, ejerciendo el control en la respuesta celular al estrés genotóxico (la radioterapia es un estímulo apoptótico entre otros). Su sobreexpresión se asocia con agresividad tumoral, enfermedad hormonorrefractaria y peor pronóstico en la mayoría de los estudios de pacientes con cáncer de próstata²⁵. Los estudios que relacionan bcl-2 con el pronóstico han sido realizados en pacientes tratados con cirugía o hormonoterapia y menos con radiotherapy. Aunque no de forma homogénea, como se comenta posteriormente, se ha relacionado la sobreexpresión de bcl-2 como factor de peor respuesta a la radioterapia.

En varios estudios, se ha encontrado una sobreexpresión de bcl-2 en tumores recidivados tras RT^{39,40}. En cuanto al valor predictivo de la sobreexpresión de bcl-2 pretratamiento hay resultados contradictorios aunque la mayor parte de los trabajos encuentran un mayor fracaso tras irradiación³⁹⁻⁴³. En el estudio realizado por Pollack y col.³⁸ la expresión anormal de bax y la positividad de bcl-2 tuvieron un efecto negativo en la supervivencia libre de recidiva bioquímica, sugiriendo que una relación bcl-2/bax elevada implica radiorresistencia en el cáncer localizado de próstata.

En el estudio realizado por Annika y col.⁴⁴ los resultados son totalmente opuestos. También en el realizado por el RTOG 86-10, un estudio fase III en el que se aleatorizan 456 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto a tratamiento con RT exclusiva frente a RT más deprivación androgénica neoadyuvante y concurrente, se analizaron retrospectivamente un subgrupo de 119 pacientes para la determinación de bcl-2 y bax⁴⁵. La conclusión de este estudio fue que la expresión de bcl-2 y bax no se correlacionaron con el pronóstico ni la respuesta al tratamiento RT. Algunas consideraciones sobre estos resultados son que los pacientes de este estudio tenían tumores localmente más avanzados que en la mayoría de los otros estudios. Es un estudio muy antiguo con muestras recolectadas hacia más de 15 años, existiendo la posibilidad de degradación de antígenos.

Es necesaria una interpretación adecuada de los datos referentes a marcadores moleculares. ¿Cómo analizarlos e interpretarlos adecuadamente?. Estos hallazgos paradójicos están siendo cada vez más frecuentes⁴⁶. El RTOG 86-10 es un estudio homogéneo en cuanto a características clínicas y de tratamiento, anterior a la determinación de PSA. En otros estudios existe una mayor heterogeneidad. Series más modernas incluyen estadios más precoces.

Entre los factores técnicos podemos considerar: la degradación de antígenos por muestras muy antiguas, tipo de anticuerpos específicos usados, técnica inmunohistoquímica, escalas de medición utilizadas, métodos cuantitativos vs cualitativos.

Deberían estandarizarse los métodos para graduar la intensidad y frecuencia de la inmunotinción, lo cual podría reducir las variaciones en los datos publicados en las diferentes series. Actualmente con las técnicas a gran escala genómicas y proteómicas se pueden analizar e identificar vías moleculares y genéticas además de marcadores individuales que se asocian con peor pronóstico. Esto reducirá las variaciones entre los diferentes estudios resultando una correlación más exacta y clínicamente relevante.

P53

La expresión anormal del gen p53, implicado en reparación del ADN, ciclo celular y apoptosis, ha sido referida como factor pronóstico negativo en diversas neoplasias. Aunque el papel de la p53 en la respuesta a la irradiación, y concretamente en el cáncer de próstata, no ha sido plenamente aclarado, en un estudio⁴⁷ (RTOG 8610 , J Natl Cancer Inst 89:158-165, 1997) la expresión anormal de p53 (>20%) se correlacionó con una menor supervivencia libre de metástasis ($p=0.04$), progresión ($p=0.03$), y supervivencia ($p=0.02$) en pacientes tratados con RT +/- hormonoterapia. Este estudio sugiere que la interacción entre RT y hormonoterapia puede estar mediada por apoptosis.

Ki-67

La actividad proliferativa definida por el índice de tinción (SI) se ha correlacionado con progresión y peor pronóstico en el cáncer de próstata. Pocos estudios han examinado el Ki-67 en pacientes tratados con RT.

En el protocolo RTOG 86-10 se analizan 108 pacientes para el análisis de Ki-67 utilizando el anticuerpo MIB-1. Un Ki-67 más alto se correlacionó con un mayor riesgo de metástasis a distancia y supervivencia libre de enfermedad⁴⁸. Otros dos trabajos demuestran una peor respuesta a la irradiación en aquellos tumores con índices de Ki67 elevados ($>3.5\%$)^{49,50}.

Cuando se analizan Ki-67, bcl-2 y bax, los tres son predictivos de fracaso bioquímico tras radioterapia, independientemente de los clásicos factores pronósticos pretratamiento (PSA, Gleason y estadio T)³⁸.

Ploidía

En cuanto al análisis de la ploidía, como marcador de proliferación, cabe destacar el estudio de la RTOG 86-10 en el que la aneuploidía fue factor pronóstico negativo pero sólo en el grupo de pacientes tratados en el brazo de RT y hormonoterapia, debido a un peor rescate en este grupo⁵¹. Una posible conclusión de este estudio es que en los tumores aneuploides no es recomendable el tratamiento corto con hormonoterapia.

HER-2

En el estudio realizado por Fossá y col. se analizan 112 pacientes con cáncer de próstata. El 37% mostró sobreexpresión de Her-2 en la biopsia pretratamiento. La sobreexpresión de Her-2 se correlacionó con una menor supervivencia libre de recidiva bioquímica y progresión clínica ($p=0.04$). No hubo asociación entre otros factores pronósticos y Her-2. Un aspecto interesante de este trabajo es que consigue establecer dos grupos pronósticos combinando HER2/neu (+ vs -) con el Gleason (5-7 vs 8-9) con diferente supervivencia (95% vs 79%, $p<0.001$)⁵².

EGR-1

Aunque el mecanismo fundamental de actuación de la irradiación es la denominada muerte mitótica, que ocurre en el momento de la división celular como consecuencia de las aberraciones cromosómicas radioinducidas, existe la posibilidad de una muerte por apoptosis en respuesta a la irradiación. La radiación ionizante produce alteraciones en el ADN que pueden resultar en activación

de genes de respuesta precoz (c-jun, c-fos, Egr-1), los productos de esos genes pueden estimular genes de respuesta tardía (TNF-alfa, INL-1, GFDP-alfa). Estos últimos, muy importantes en la respuesta celular a la radiación.

Entre el 50-60% de los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia tienen biopsias positivas. Aunque puede haber pacientes que no progresen, se suele asociar con aumento en el riesgo de recidiva local, metástasis a distancia y muerte. El análisis de indicadores moleculares de proliferación celular o apoptosis en estos pacientes podrá identificar un subgrupo de pacientes que requerirán otros enfoques terapéuticos (intensificación, hipofraccionamientos...).

En el estudio realizado por Mansoor y col., EGR-1 se seleccionó como indicador de respuesta a la RT ya que es necesario para la apoptosis inducida por RT y está sobreexpresado en la mayoría de los tumores de próstata. La tinción positiva en biopsias posradioterapia indicó la presencia de tumor residual. La sobreexpresión de EGR-1 en cáncer de próstata se correlacionó con fracaso al tratamiento radioterápico pudiendo ser un marcador de resistencia a la RT⁵³. Una conclusión de este trabajo es que el efecto del EGR1 no se realizó a través de sus genes diana, p53.

Nuevas Dianas en Cáncer de Próstata

En el año 2004, Docetaxel (Taxotere®) fue aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente basado en los hallazgos del estudio TAX 327⁵⁴. En este estudio se comparó el tratamiento estándar, mitoxantrone y prednisona vs docetaxel. Hubo un incremento en la supervivencia de 2.5 meses (de 17.4 a 18.9 meses).

Entre las nuevas dianas terapéuticas en el cáncer de próstata tenemos: factores de crecimiento y vías de transducción de señal, terapia dirigida a células madre, agentes antiangiogénicos, terapia inmunológica, terapia sobre la diferenciación y apoptosis, nuevos citotóxicos, terapias contra el AR, receptor de vitamina D, inhibidores de TK...⁵⁵

Tabla 3- Nuevos agentes en estudios fase II/III en cáncer de próstata hormonorrefractario

Diana	Agente	Estudio
Receptor de vitamina D	Calcitriol	Fase III ASCENT II: docetaxel +/- calcitriol en CPHR metastásico
Eje endotelina	Atrasentan	Fase III Docetaxel +/- atrasentan en CPHR metastásico
VEGF	Provence, GVAX	Fase III Docetaxel +/-GVAX en CPHR sintomático
EGFR (HER-2/HER-3)	Lapatinib	Fase II Recidiva bioquímica (no metastásico)
PTEN/Akt y vía mTOR	Temsirolimus, Everolimus, Rapamicina	Fase I-II Combinación con Docetaxel en CPHR metastásico

*CPHR, cáncer de próstata hormonorrefractario.

¿Una diana para la quimioprevención?

Actualmente no hay forma adecuada de monitorizar la respuesta de lesiones precancerosas a la quimioprevención, siendo la biopsia un método invasivo y poco eficiente. El gran periodo de latencia de la enfermedad requiere ensayos clínicos con un seguimiento a largo plazo que muestre la eficacia de la quimioprevención en la ausencia de marcadores biológicos establecidos en esta enfermedad.

Hay datos que apoyan la actividad biológica de muchos agentes contra el desarrollo del cáncer de próstata. Los cambios moleculares encontrados en lesiones de próstata podrían proporcionar dianas para el desarrollo de nuevas intervenciones preventivas. Prometedores agentes terapéuticos son: antiandrógenos (esteroides inhibidores de la aromatasa), retinoides y sus moduladores, inhibidores de la 5-α-reductasa, componentes de la dieta (vitamina D y E, selenio, isoflavonas), antiinflamatorios no esteroideos...⁵⁶

Conclusiones

Hay características específicas del cáncer de próstata que lo convierten en un modelo ideal para el desarrollo de intervenciones en la quimioprevención. Se han logrado importantes avances en el conocimiento de eventos a nivel celular y molecular que subyacen en la carcinogénesis del cáncer de próstata pero actualmente ninguna vía molecular específica ha

sido correlacionada con la iniciación y progresión del cáncer de próstata. Surge la necesidad de definir marcadores moleculares pronósticos para identificar y distinguir casos de alto riesgo frente a los de curso indolente y poder actuar terapéuticamente. Los agentes quimiopreventivos son prometedores y una combinación de ellos permitirá intervenciones en diferentes pasos en el proceso de carcinogénesis. El reto clínico asociado al cáncer de próstata aumentará con una población cada vez más longeva.

Bibliografía

1. DM Parkin y col. *Global cancer statistic in the year 2000*, “Lancet Oncol” 2001; 533-543
2. Grönberg H y col. *Prostate cancer epidemiology*. “Lancet” 2003; 361: 859-64.
3. Wilkinson S, Chodak GW. *Critical review of complementary therapies for prostate cancer*, “J Clin Oncol” 2003; 21: 2199-2210.
4. P Tuohimaa, A Lyakhovich and N Aksenov et al. *Vitamin D and prostate cancer*, “J Steroid Biochem Mol Biol” 2001, 76 pp, 125-134.
5. Mirchadani D, Zheng J, Miler GJ et al. *Heterogeneity in intratumor distribution of p53 mutations in human cancer prostatica*. “Am J Pathol”, 1995 147:92-101.
6. Qian J, Bostwick DG, Takahashi S et al. *Chromosomal anomalies in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization*. “Cancer Res” 1995, 55: 5408-5414.
7. De Marzo AM, Nelson WG, Isaac WB, Epstein JL, *Pathological and molecular aspects of prostate cancer*, “Lancet” 2003, 361: 955-964.
8. LK Dennis, Lynch,C.F. and J.C Torner. (2002) *Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer*. “Urology”, 2002, 60: 78 - 83.
9. LK Dennis and DV Dawson. *Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer*. “Epidemiology”, 2002, 13: 72-79.
10. Maruyama R, Toyooka S y col. *Aberrant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features*, “Clin Cancer Res” 2002; 8: 514-519.
11. Nelson WG y col. *Preneoplastic prostate lesions: an opportunity for prostate cancer prevention*. “Ann N Y Acad Sci”, 2001; 952: 135-144.
12. Ganesh S y col. *Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights*. “Carcinogenesis”, 2004; vol. 26 n° 7 pp.1170 - 1181
13. Deutsch E y col. *Environmental, genetic and molecular features of prostate cancer*. col. “The Lancet Oncology” 2004, 5:303-313.
14. Kang HY, Huang KE y col. *Differential modulation of androgen receptor-mediated transactivation by Smad3 and tumor suppressor Smad 4*. “J Biol Chem”; 2002; 277: 43749-43756.

- 15.** Fenton MA, Shuster TD y col. *Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer.* “Clin Cancer Res” 1997; 3:1383-1388.
- 16.** Shen CA and Shen MM. *Molecular genetics of prostate cancer.* “Genes Dev” 2000; 14: 2410-2434.
- 17.** Carter BS, Bova GS y col. *Heredity prostate cancer: epidemiologic and clinical features.* “J Urol” 1993; 150: 797-802.
- 18.** Xu J, Zheng SL y col. *Linkage of prostate cancer susceptibility loci to chromosome 1.* “Hum Genet” 2001; 108: 335-345.
- 19.** Gayther SA, De Foy KA y col. *The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BCRA1 and BRCA2 in familial prostate cancer.* “Cancer Res 2000”; 60: 4513-4518.
- 20.** Nwosu V, Carpten J y col. *Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer: evidence of the complex nature of the disease.* “Hum Mol Genet” 2001; 10: 2313-2318.
- 21.** Rhodes DR, Sanda MG y col. *Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer.* “J Natl Cancer Inst” 2003; 95: 661-668.
- 22.** Dong JT. *Chromosomal deletions and tumor suppressor genes in prostate cancer.* Cancer “Metastasis Rev”, 2001; 20: 173-193.
- 23.** Shen CA, Banach-Petrosky WA y col. *Nkx3.1; Pten mutant mice develop invasive prostate adenocarcinoma and lymph node metastases.* “Cancer Res” 2003; 63: 3886-3890.
- 24.** Bernard D, Pourtier-Manzanedo A y col. *Myc confers androgen-independent prostate cancer cell growth.* “J Clin Invest” 2003; 112: 1724-1731.
- 25.** Raffo AJ, Perlman H y col. *Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo.* “Cancer Res” 1995; 55:4438-4445.
- 26.** Chan JM, Stampfer MJ y col. *Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer.* “J Natl Cancer Inst” 2002; 94: 1099-1106.
- 27.** Craft N, Shostak Y y col. *A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase.* “Nat Med” 1999; 5: 280-285.
- 28.** Yang L, Lin HK y col. *APPL suppresses androgen receptor transactivation via potentiating Akt activity.* “J Biol Chem” 2003 ; 278 : 16820-16827.

- 29.** Dai J, Kitagawa Y y col. *Vascular endothelial growth factor contribuyes to the prostate cancer-induced osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic protein.* “Cancer Res” 2004; 64: 994-999.
- 30.** Bussemakers MJ, Van Bokhoven A y col. *Complex cadherin expression in human prostate cancer cells.* “Int J Cancer” 2000; 85: 446-450.
- 31.** Hall MC, Navone NM y col. *Frequency and characterizacion of p53 mutations in clinically localizad prostate cancer.* “Urology” 1995; 45: 470-475.
- 32.** Wang SI, Parsons R and Ittmann M. *Homozygous deletion of the PTEN tumor suppressor gene in a subset of prostate adenocarcinoma.* “Clin Cancer Res” 1998; 4:811-815.
- 33.** Cheville JC, Lloyd RV y col. *Expression of p27kip1 in prostatic adenocarcinoma.* “Mod Pathol” 1998; 11: 324-328.
- 34.** Mc Menamim ME, Soung P y col. *Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced atage.* “Cancer Res” 1999; 59: 4291-4296.
- 35.** DeWeese TL, Hruszkewycz AM and Marnett LJ. *Oxidative stress in chemoprevention trials.* “Urology” 2001; 57: 137-140.
- 36.** Dempke W, Rie C y col. *Cyclooxygenasa-2: a novel target for cancer chemotherapy?* “J Cancer Res Clin Oncol” 2001; 127: 411-417.
- 37.** Quinn DI, Henshall SM And Sutherland RL. *Molecular markers of prostate cancer outcome.* “Eur J Cancer” 2005; 41: 858-887.
- 38.** Pollack A, Cowen D, Troncoso P y col. *Molecular markers of outcome after radiotherapy in patients with prostate carcinoma: ki-67, bcl-2, bax and bcl-x.* “Cancer” 2003; 97: 1630-1638.
- 39.** Mackey TJ, Borkowski A, Amin P y col. *Bcl2/bax ratio as a predictive marker fpr therapeutic response to radiotherapy in patients with prostate cancer.* “Urology” 1998; 52: 1085-1090
- 40.** Grossfeld GD, Olumi AF, Connolly JA y col. *Locally recurrent prostate tumors following either radiation therapy or radical prostatectomy have changes in Ki-67 labeling index, p53 and bcl-2 immunoreactivity.* “J Urol” 1998; 159: 1437-1443.
- 41.** Scherr DS, Vaughan ED, Wei J y col. *Bcl-2 and p53 expression in clinically localized prostate cancer predicts response to external beam radiotherapy.* “J Urol” 1999; 162: 12-16.
- 42.** Rosser CJ, Reyes AO, Vakar-Lopez F y col. *Bcl-2 is significantly overexpressed in localized radio-recurrent prostate carcinoma compared with localized radio-naive prostate carcinoma.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2003; 56:1-6.

- 43.** Szostak MJ, Kaur P, Amin P y col. *Apoptosis and bcl-2 expression in prostate cancer: Significance in clinical outcome after brachytherapy*. “J Urol” 2001; 165: 2126-2130.
- 44.** Annika Bylund, Pär Stattin, Anders Widmark y col. *Predictive value of bcl-2 immunoreactivity in prostate cancer patients treated with radiotherapy*. “Radiother Oncol”, 1998 49:143-148.
- 45.** Khor LY, De Silvio M, Rile L y col. *Bcl-2 and bax expresión and prostate cancer outcome in men treated with radiotherapy in Radiation Therapy Oncology Group Protocol 86-10*. “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2006; 66: 25-30.
- 46.** Chakravarti A. *Interpretation of molecular marker data in the modern era*. “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2006; 66: 1-2.
- 47.** Grignon DJ, Caplan S, Sarkar FH y col. *P53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610*. “J Nat Cancer Inst” 1997; 89:158-165.
- 48.** Rile L, Heydon K, Hammond ME y col. *Ki-67 Staining Index Predicts Distant Metastasis and Survival in Locally Advanced Prostate Cancer Treated With Radiotherapy: An Analysis of Patients in Radiation Therapy Oncology Group Protocol 86-10*. Clin “Cancer Res 2004”; 10: 4118-4124.
- 49.** Scalzo DA, Kallakury BV, Gaddipati RV y col. *Cell proliferation rate by MIB-1 inmunohistochemistry predicts postradiation recurrence in prostatic adenocarcinomas*. Am “J Clin Pathol” 1998; 109: 163-168.
- 50.** Cowen D, Troncoso P, Khoo VS y col. *Ki-67 staining is an independent correlate of biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy*. “Clin Cancer Res” 2002; 8:1148-1154.
- 51.** Pollack A, Grignon DJ, Heydon KH y col. *Prostate cancer DNA ploidy and response to salvage hormone therapy after radiotherapy with or without short-term total androgen blockade: an analysis of RTOG 8610*. “J Clin Oncol” 2003; 21:1238-1248.
- 52.** Fossá A, Lilleby W, Fossá SD. *Predictive Markers and Cancer Prevention*. “Int J Cancer” 2002; 99(1):100-105.
- 53.** Mansoor A, Damodaran C, Subodh L y col. *Early Growth Response-1 Gene: Potencial Radiation Response Gene Marker in Prostate Cancer*. “Am J Clin Oncol” 2001; 24(5): 500-505.
- 54.** Tannock IF, De Wit R, Berry WR y col. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer*. “N Engl J Med” 2004; 351: 1502-1512.
- 55.** Andrew J, Armstrong and MA Carducci. *New Drugs in prostate cancer*. “Curr Opin Urol” 2006; 16:138-145.
- 56.** Berthold DR and Moore MJ. *Novel targets in prostate cancer*. “Expert Opin Ther Targets” 2006; 10 (5): 777-780.

capítulo

3 Grupos de Riesgo en Cáncer de Próstata

Francisco José Valcárcel Sancho-Rafael Molerón Mancebo

Servicio de Oncología Radioterápica

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO- MADRID

CONTENIDO

Introducción • Factores pronósticos en relación con grupos de riesgo

• Algoritmos predictivos • Grupos de riesgo • Conclusiones

La estratificación de los pacientes con cáncer de próstata (CP) en distintos grupos de riesgo permite, a través del conocimiento de la extensión de la enfermedad y de sus características biológicas, la elaboración de una predicción pronóstica y en consecuencia, guiar los tratamientos que se van a aplicar. Se trataría, en resumen, de medir la "cantidad y calidad" de la enfermedad y de aplicarle una "intensidad" de tratamiento adecuada.

Los grupos de riesgo se han elaborado en base a los diversos factores pronósticos que han sido descritos y estudiados en el CP. Hay un primer grupo de factores pronósticos de valor probado y útiles en la práctica clínica diaria, que serían el nivel del antígeno específico prostático (PSA), la suma de Gleason determinada en el tejido de biopsia y el estadio TNM. Se estarían implantando actualmente el porcentaje de tumor en las biopsias obtenidas, la "velocidad de aumento" del PSA y, en pacientes intervenidos, el estado de los márgenes de resección.

Hay un segundo grupo de factores pronósticos, que no han sido concluyentemente validados en estudios de peso, como serían la definición de estadio T3 por resonancia magnética con antena endorrectal, el subtipo histológico y la ploidía del ADN. Finalmente, se barajan otros factores pronósticos no suficientemente estudiados como la invasión perineural, la diferenciación neuroendocrina, la densidad de la microvasculatura, la regularidad nuclear, textura de la cromatina, marcadores de proliferación y otros (oncogenes, genes supresores de tumores, etc.).

Factores Pronósticos en Relación con Grupos de Riesgo

Pese al creciente número de factores de riesgo que han sido descritos en el cáncer de próstata, sólo algunos han sido incluidos en la estratificación en grupos de riesgo, fundamentalmente aquellos que han demostrado una correlación más sólida con la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia causa-específica y la supervivencia global.

El nivel plasmático del PSA es el predictor más importante del fracaso bioquímico tras RT y tras cirugía^{1,2}. La facilidad de detección en sangre periférica, añade valor práctico a su uso en el despistaje, diagnóstico, estadificación y seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata. Se ha comprobado que niveles de PSA iguales o superiores a 20 ng/ml se asocian a un mayor número de recidivas bioquímicas y a peor supervivencia libre de progresión y peor supervivencia global en pacientes tratados con RT^{1,2}. En general, los niveles más altos de PSA se asocian a mayor volumen tumoral y mayor estadio, no obstante, dentro de cada estadio el nivel de PSA puede ser muy variable, dependiendo entre otros factores del grado de diferenciación histopatológica. Así, los tumores más indiferenciados producen menos PSA que los más diferenciados. Por último, comentar que los niveles de PSA superiores a 20 ng/ml se correlacionan con un riesgo de extensión tumoral extraprostática superiores al 70%.

En los pacientes con cáncer de próstata no metastásico, un aumento de PSA superior a 2 ng/ml durante el año previo al diagnóstico empeora significativamente el pronóstico, acortando la supervivencia causa-específica y la supervivencia global de estos pacientes, a pesar de la realización de tratamientos radicales³. Este valor de 2 ng/ml/año se tomó de forma arbitraria en los estudios realizados como separación entre los pacientes de bajo y alto riesgo. Niveles más altos, del orden de 3 ng/ml/año, no permitieron separar grupos de diferente pronóstico en el análisis multivariante y niveles más bajos, de 1 ng/ml/año, se demostraron poco específicos, con una excesiva susceptibilidad a las fluctuaciones normales de los niveles de PSA y a los errores intrínsecos a los métodos de determinación, particularmente cuando se acortaban los intervalos entre las determinaciones². Los pacientes que han presentado

incrementos del valor de PSA por encima de 2 ng/ml en el año previo al diagnóstico, serían candidatos a tratamientos más agresivos, aun cuando por el resto de las características del tumor, pudieran ser considerados de bajo riesgo, no siendo buenos candidatos para observación. La inclusión de la velocidad de ascenso del PSA sería de utilidad en la estratificación en grupos de riesgo, en la evaluación de tratamientos alternativos a la cirugía y en la selección de pacientes para la administración de terapias neoadyuvantes o adyuvantes, como parte de ensayos clínicos.

La denominada "suma de Gleason" fue desarrollada como sistema de clasificación histopatológica en los años 60-70 por Donald F. Gleason y los miembros del *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*. Este sistema de clasificación se basa en los patrones histológicos que presentan las células tumorales en las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina observadas a bajo aumento (x10-40), siendo válido tanto para las muestras de biopsia tomadas con aguja, como para las piezas de prostatectomía. Para establecer las puntuaciones en la escala, establecida entre 2 y 10, se utilizan cinco patrones histopatológicos que fueron recogidos por Gleason en un diagrama normalizado. La suma de Gleason es el más importante factor pronóstico del riesgo de metástasis a distancia, de la supervivencia global y de la supervivencia causa-específica, y aparece directamente relacionado con el tamaño del tumor, el estado de los márgenes de resección y el estadio patológico⁴. Se han desarrollado múltiples modelos predictivos que contemplan la suma de Gleason de las biopsias tomadas antes del tratamiento de manera conjunta con los valores de PSA y el estadio clínico. El riesgo de extensión extraprostática se ha estimado en el 32% para los tumores con una suma de Gleason comprendida entre 2 y 6, y del 67% cuando se encuentra entre 7 y 10.

El sistema TNM no sería un factor pronóstico propiamente dicho sino un sistema de estadificación en sí mismo, de hecho, es el más importante sistema de estadificación dentro de los utilizados en Oncología, tanto por su excelente correlación con factores pronósticos y de respuesta a los tratamientos, como por su elevada implantación entre los profesionales. No obstante lo dicho, si bien el estadio clínico-patológico según el sistema TNM en el CP continúa siendo un probado predictor de supervivencia, tiene una utilidad muy limitada en cuanto a la evaluación del pro-

nóstico y de la respuesta a los diversos tratamientos. En su última versión (TNM-AJCC 2002), reintroduce el estadio T2c, si bien no queda absolutamente claro el valor pronóstico de los subgrupos establecidos dentro del estadio T2 en el riesgo de recidiva bioquímica⁵, otros inconvenientes de este sistema serían la falta de valoración del nivel de PSA y de la suma de Gleason. Por último no define claramente los métodos de imagen necesarios para especificar el estadio. En cualquier caso, este sistema mantiene su utilidad en la práctica clínica, particularmente, asociado a otros factores pronósticos.

El porcentaje de biopsias positivas se asocia con los niveles plasmáticos de PSA, la suma de Gleason y el estadio T, y predice el riesgo de extensión extracapsular del tumor y el riesgo de afectación de vesículas seminales: si un porcentaje mayor del 50% de las biopsias obtenidas resultan positivas ó 2-3 biopsias del mismo lado son positivas, existe un mayor riesgo de extensión extracapsular y de afectación de las vesículas seminales. También se ha asociado con un mayor riesgo de recidiva bioquímica tras la cirugía⁶; con menos de un 25% de biopsias positivas, el riesgo de recidiva bioquímica se establece en un 16%, aumentando al 60% si este porcentaje es superior al 75% de las biopsias obtenidas ($p < 0.001$). El porcentaje de biopsias positivas además de asociarse al riesgo de recidiva bioquímica, predice también la supervivencia causa-específica y la supervivencia global. Dentro de un mismo grupo de riesgo, subestratifica a los pacientes estableciéndose diferentes curvas de supervivencia libre de recidiva según el porcentaje de biopsias positivas sea < 34%, del 34 a 50%, o superior al 50%^{6,7}. La inclusión del porcentaje de biopsias positivas entre los factores pronósticos aporta información adicional al PSA y a la suma de Gleason en la predicción de enfermedad órgano-confinada.

Algoritmos Predictivos

Se han desarrollado distintos algoritmos de cálculo que, incluyendo múltiples factores pronósticos, predicen algún resultado, desde la probabilidad de que una biopsia sea positiva a resultados diagnósticos o pronósticos como el estadio patológico, el riesgo de recidiva bioquímica tras el tratamiento, etc. En general, cuantas más variables incluyan hay una mayor precisión predictiva, aunque esto los hace ser más

complejos y menos prácticos, al dificultar su aplicación.

Las conocidas tablas elaboradas por Alain W. Partin y col. en 1993, revisadas en 1997 y 2001, combinan el estadio T, los niveles séricos de PSA y la suma de Gleason. Predicen el estadio patológico, con una precisión del 95%, en términos de enfermedad órgano-confinada, extensión extracapsular, afectación de las vesículas seminales y afectación ganglionar⁸. Se parte de los niveles séricos de PSA agrupados de 0 a 2.5, de 2.6 a 4.0, de 4.1 a 6.0, de 6.1 a 10.0 y superiores a 10 ng/ml; el estadio clínico según la clasificación TNM - AJCC de 1992 (T1c, T2a, T2b, o T2c) y la suma de Gleason estratificada de 2 a 4, de 5 a 6, 7 (3 + 4), 7 (4 + 3), y de 8 a 10. No predicen el pronóstico ni la probabilidad de resultados de un determinado tratamiento pero, según la probabilidad de afectación extraprostática obtenida, se pueden establecer modificaciones en la técnica quirúrgica o en las dosis y volúmenes de irradiación, con inclusión o no, de diferentes estructuras anatómicas. Las predicciones obtenidas de las tablas de Partin son de especial utilidad en estadio clínico T1c.

Roach desarrolló unas fórmulas relativamente simples para estimar el riesgo de extensión extraprostática: El riesgo de extensión extracapsular se calcularía según: $(3/2) \times \text{PSA} + [(GS-3) \times 10]$; el de afectación de vesículas seminales: $(3/3) \times \text{PSA} + [(GS-6) \times 10]$, y el de afectación ganglionar: $(2/3) \times \text{PSA} + [(GS-6) \times 10]$. Estas fórmulas son relativamente sencillas y fáciles de manejar, y han sido validadas por el RTOG (usadas en sus estudios de escalada de dosis RTOG 9406 y 9413). Sin embargo, podemos comprobar que un mismo porcentaje de riesgo puede derivar de varios factores como por ejemplo de una suma de Gleason de 7 o de un nivel de PSA de 15 ng/ml. De nuevo no se tienen en cuenta otros factores pronósticos de utilidad demostrada como el porcentaje de biopsias positivas, el estadio T, etc⁹....

Los nomogramas de Kattan permiten predecir los resultados del tratamiento con RTC-3D que fue considerada como la modalidad estándar de tratamiento con radioterapia en pacientes tratados de cáncer de próstata¹⁰. La elaboración de estos nomogramas se basó en un análisis retrospectivo no aleatorizado de los parámetros clínicos tomados de 1.042 pacientes tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center entre los años 1988 y 1998. El nomograma obtenido fue validado en una cohorte

te de características similares de pacientes tratados en la Cleveland Clinic (EE.UU.). Se incluyó el estadio, la suma de Gleason, los niveles séricos de PSA previos a la realización del tratamiento, si se añadió HT neoadyuvante y la dosis de radioterapia administrada. Este modelo permite predecir la supervivencia libre de fracaso bioquímico a 5 años en pacientes con estadios T1c a T3c Nx M0. El fracaso bioquímico fue definido como tres subidas consecutivas de los niveles de PSA. La principal limitación de este modelo viene dada por la imprecisión de las predicciones obtenidas, en tanto el intervalo de confianza llega a ser en algunos casos del + 10%. En el momento de su publicación, los autores también advertían acerca de la modalidad de tratamiento con RTC-3D como limitación del modelo, pero éste escollo queda solventado actualmente por la amplia difusión de estas técnicas.

Grupos de Riesgo

La elaboración de grupos de riesgo se basa en reconocidos factores pronósticos como el PSA, la suma de Gleason y el estadio T^{11,12}. Si bien cada uno de esos parámetros predice en cierto modo el estadio patológico y el pronóstico, se puede lograr una definición más precisa agrupándolos inteligentemente para definir una serie de grupos que resultan más fáciles de utilizar y recordar que cada uno de los factores utilizados de forma individual. Estos grupos de riesgo tienen una buena relación con el pronóstico y son útiles a la hora de guiar un tratamiento. No obstante, dentro de un mismo grupo de riesgo puede incluirse una población de pacientes heterogénea.

Los grupos de riesgo definidos más utilizados en la práctica habitual son los definidos por D'Amico y col. de la Universidad de Harvard¹¹ y por Zelefsky y col. del Memorial Hospital en Nueva York¹² (tabla 1). Ambos son similares y vienen a asumir una similitud pronóstica entre una suma de Gleason de 7 y un nivel de PSA de 10 a 20 ng/ml, y entre una suma de Gleason de 8 o superior y un nivel de PSA superior a 20 ng/ml.

Zelefsky y col.¹² definen el grupo de bajo riesgo como aquellos pacientes con un tumor T1-T2, con suma de Gleason de 6 o menor y con un

nivel de PSA menor o igual a 10 ng/ml. Cuando uno de esos ítems es superior se catalogaría como riesgo intermedio, y si dos o más de ellos son superiores, como alto riesgo.

Tabla 1- Definición de grupos de riesgo (D'Amico y col.¹¹; Zelefsky y cols.¹²).

	BAJO	MEDIO	ALTO
D'Amico y cols.¹¹	T1c – T2a Gleason ≤ 6 PSA < 10	T2b ó Gleason = 7 ó PSA 10 – 20	T2c ó Gleason ≥ 8 ó PSA > 20
Zelefsky y cols.¹²	T1 ó T2 Gleason ≤ 6 PSA ≤ 10	T > 2 ó Gleason > 6 ó PSA > 10 (1 ítem > los de bajo riesgo)	T ≥ 3 Gleason > 6 PSA > 10 (2 ítems > los de bajo riesgo)

El sistema más utilizado en Europa es el de D'Amico y coll.¹¹, mostrado en la tabla 1, de gran sencillez y utilidad. A pesar de ello, tiene limitaciones como sería la falta de consideración de otras variables pronósticas. El propio D'Amico⁷ reconoce en trabajos posteriores el valor pronóstico incuestionable del porcentaje de biopsias positivas que, dentro de un mismo grupo de riesgo va a subestratificar a los pacientes en tres subgrupos según el porcentaje de biopsias positivas sea < 34%, del 34 a 50%, o superior al 50%, estableciéndose diferentes curvas de supervivencia libre de recidiva bioquímica. Igualmente, conocida la importancia pronóstica de la velocidad de ascenso del PSA³ se podrían clasificar a los pacientes con un incremento demostrado del nivel de PSA superior a 2 ng/ml en el año previo al diagnóstico como de alto riesgo por si solo.

La importancia de los grupos de riesgo como vimos, no se limita a establecer una orientación pronóstica. La inclusión de un paciente en un determinado grupo debe servir para guiar el tratamiento, de esta forma podemos decir muy simplemente que los pacientes de bajo riesgo serían buenos candidatos a los tratamientos radicales locales estándar, o incluso a la simple observación. En aquellos de riesgo intermedio, más propensos al fracaso local, se deberían emplear modificaciones de las técnicas estándar de tratamiento como serían el uso de RT adyuvante a la prostatectomía, RT con dosis altas, mejoras técnicas y de imagen en la definición del volumen blanco, modalidades combinadas de RT externa y braquiterapia, etc. Finalmente, los pacientes de alto riesgo, con menor

probabilidad de curación con las medidas estándar serían seleccionables para el uso de tratamientos combinados con terapia hormonal o quimioterapia y sería deseable su inclusión en ensayos clínicos.

En el metaanálisis publicado por Roach y col.¹³ se procedió a la estratificación de 2200 pacientes que habían participado en cinco estudios aleatorizados en fase III del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 7506, 7706, 8307, 8531 y 8610), que se desarrollaron de forma consecutiva entre los años 1975 y 1992, con un seguimiento que osciló entre los 6 y los 11 años. Combinando la suma de Gleason con el estadio T y el estadio pN, la RTOG estableció sus propios grupos de riesgo. En el grupo 1 se incluyeron aquellos pacientes con suma de Gleason 2 a 6 y T1-2 Nx; en el grupo 2 aquellos con suma de Gleason 2 a 6 y T3Nx o N1, o Gleason 5 a 7 y T1-2Nx; en el grupo 3, suma de Gleason 7 y T3Nx, Gleason 7 y N1 o Gleason 8 a 10 y T1-2Nx; por último, en el grupo 4, suma de Gleason 8 a 10 y T3Nx o suma de Gleason 8 a 10 y N1 (tabla 2.).

Tabla 2. A- Grupos de riesgo definidos por el RTOG13 y **B-** modificados de acuerdo al nivel de PSA¹⁴.

A:									
Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3			Grupo 4		
G 2-6 & T1-2Nx		G 2-6 & T3Nx ó N1 G 5-7 & T1-2Nx		G 7 & T3Nx G 7 & N1 G 8-10 & T1-2Nx			G 8-10 & T3Nx G 8-10 & N1		
B:									
RTOG PSA	1 <10	1 10-20	1 >20	2 <10	2 10-20	2 >20	3 <20	3 >20	4
SLRBQ 5a	77%	66%	42%	70%	48%	38%	49%	15%	21%

En la estratificación, no se tuvieron en cuenta otros determinantes pronósticos como el porcentaje de biopsias positivas, el nivel sérico de PSA (estudios previos a su uso generalizado), etc., pero posteriormente los mismos autores comprobaron el valor del nivel de PSA en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, lo

que ha dado lugar a la modificación de los grupos de riesgo con la inclusión de la cifra de PSA¹⁴. Al combinar los grupos de riesgo del RTOG con el riesgo de metástasis calculado según los nomogramas de Kattan, establecido tres grupos ($>8,5\%$; $8,5-15\%$; $>15\%$), se han hallado diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva bioquímica, supervivencia causa-específica y supervivencia global¹⁵.

Recientemente se está valorando la "modernización" del sistema AJCC mediante la inclusión del nivel de PSA previo al tratamiento y la suma de Gleason¹⁶, sobre 912 pacientes con las características propias de las series de pacientes contemporáneos. Se ha comprobado la falta de sensibilidad del sistema de estadificación de la AJCC fundamentalmente en pacientes con estadio T1c, predominante en series actuales, y se propone su modificación incorporando el nivel de PSA, y la suma de Gleason para definir los grupos de riesgo. Lamentablemente y según reconocen los mismos autores no se tiene en cuenta el porcentaje de biopsias positivas, a pesar de la abundancia de datos publicados sobre su valor pronóstico.

Conclusiones

Las actuales clasificaciones en grupos de riesgo son sencillas y reconocidamente útiles, aunque limitadas. Su utilización en la práctica clínica, como guía para indicar los tratamientos, aporta criterios de uniformidad y una valiosa información pronóstica.

Sería preciso considerar la inclusión de otros factores de riesgo, como el porcentaje de tumor hallado en las biopsias, la velocidad de ascenso del PSA e, incluso, la utilización de tablas y nomogramas complejos, en la elaboración de nuevos grupos de riesgo por parte de los diferentes grupos cooperativos multinacionales que tendrían la capacidad logística de reclutar y analizar grandes volúmenes de pacientes y datos.

Bibliografía

- 1** Roach M. 3rd, Weinberg V, McLaughlin PW, Grossfeld G, Sandler HM. *Serum prostate-specific antigen and survival after external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate.* "Urology". 2003; 61:730-735.
- 2** Mitchell RE, Desai M, Shah JB, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. *Preoperative serum prostate specific antigen remains a significant prognostic variable in predicting biochemical failure after radical prostatectomy.* "J Urol". 2006; 175:1663-1667.
- 3** D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. *Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy.* "N Engl J Med". 2004; 351:125-135.
- 4** Humphrey PA. *Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate.* "Mod Pathol". 2004; 17:292-306.
- 5** Chun FK, Briganti A, Lebeau T, Fradet V, Steuber T, Walz J, Schlomm T, Eichelberg C, Haese A, Erbersdobler A, McCormack M, Perrotte P, Graefen M, Huland H, Karakiewicz PI. *The 2002 AJCC pT2 substages confer no prognostic information on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy.* "Eur Urol". 2006; 49:273-278.
- 6** Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF, Crippa A, Campagnari JC, Leite KR. *The percentage of positive biopsy cores as a predictor of disease recurrence in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy.* "BJU Int". 2005; 96:1258-1263.
- 7** D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurolia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. *Clinical Utility of the Percentage of Positive Prostate Biopsies in Defining Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer.* "J Clin Oncol" 2000; 18:1164-1172.
- 8** Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium.* "Urology". 2001; 58:843-848.
- 9** Roach M 3rd. *The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer.* "J Urol". 1993; 150:1923-1924.
- 10** Kattn MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. *Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer.* "J Clin Oncol". 2000; 18:3352-3359.

- 11** D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. JAMA. 1998; 280:969-974.
- 12** Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer*. "Int J Radiat Oncol Biol Phys". 1998; 41:491-500.
- 13** Roach M, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D, Lawton C, Shipley W, Cox J. *Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials*. "Int J Radiat Oncol Biol Phys". 2000; 47:617-627.
- 14** Weinberg V, Roach M, McLaughlin PW, Sandler H. *A new staging system for prostate cancer based on T-stage, Gleason score and PSA improves the predictions of PSA failure and progression-free-survival*. "Int J Radiat Oncol Biol Phys". 2001; 51 (Suppl. 1):168.
- 15** Roach M 3rd , Weinberg V, Nash M, Sandler H, McLaughlin PW, Kattan MW. *Defining high risk prostate cancer with risk groups and nomograms: implications for designing clinical trials*. "J Urol". 2006; 176:S16-S20.
- 16** Roach M 3rd , Weinberg V, Thompson I. *Staging for Prostate Cancer. Time to Incorporate Pretreatment Prostate-specific Antigen and Gleason Score?* "Cancer" 2007; 109:213-220.

capítulo

Factores Predictivos de Fracaso Biológico, Metástasis y Supervivencia

Ángeles Cabeza Rodríguez - Pilar Samper Ots - Amalia Sotoca Ruiz
Servicio de Oncología Radioterápica

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE - HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA
MADRID

CONTENIDO

Factores pronósticos de la enfermedad • Factores pronósticos
relacionados con el paciente • Conclusiones

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en el hombre y el segundo en mortalidad. Su incidencia por debajo de los 50 años es muy baja y a partir de los 55 años ésta se eleva de forma progresiva según aumenta la edad. El cáncer de próstata presenta en todos sus estadios evolutivos una historia natural heterogénea y difícil de predecir.

Con la utilización creciente del antígeno prostático específico (PSA) en programas de detección precoz para el cáncer de próstata, ha aumentado el número de hombres que son diagnosticados de un tumor de próstata localizado mediante biopsia prostática guiada por ecografía transrectal. En el cáncer de próstata localizado las opciones de tratamiento varían desde una vigilancia activa a diferentes formas de tratamiento local (cirugía, radioterapia o braquiterapia), si bien estas últimas se asocian a importante morbilidad. Además, la edad al diagnóstico determina que la mayoría de los pacientes presenten otras enfermedades competitivas en mortalidad con el cáncer de próstata. Para seleccionar la opción de tratamiento más adecuada necesitamos de factores predictivos que nos permitan estratificar al paciente de acuerdo con sus características clínicas específicas, con el fin de realizar una intervención precoz y curativa en enfermos potencialmente curables, mientras evitamos tratar a los pacientes con una enfermedad indolente. Simultáneamente, nos deben permitir identificar los sujetos de alto riesgo de micrometástasis ocultas para ofrecerles un tratamiento multimodal neoadyuvante o adyuvante.

Tras el tratamiento curativo local, aproximadamente un 20-40% de los pacientes presentarán evolutivamente un fracaso manifestado por una elevación de PSA (FB), sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad. El curso evolutivo de los enfermos con FB es altamente variable, no teniendo en algunos pacientes consecuencias clínicas significativas en su esperanza de vida, mientras que en otros éste se manifestará con una rápida progresión metastásica y finalmente la muerte. Nuevamente se hacen necesarios otros factores predictivos en este estadio de la enfermedad que nos permitan estratificar a los enfermos según su evolución y así discriminar la necesidad de tratamientos suplementarios, y su modalidad, en función del tipo de fracaso clínico esperado.

Esto ha llevado a realizar continuamente investigaciones para identificar y validar factores indicadores de agresividad tumoral y de respuesta a diferentes tratamientos y factores postratamiento predictores del éxito o fracaso del mismo. Su conocimiento y la utilización correcta de los mismos en cada estadio evolutivo de la enfermedad nos permitirán seleccionar en cada enfermo la opción y estrategia de tratamiento idónea según **1. la historia natural esperada del tumor, 2. la edad y estado general de salud del paciente, y 3. su calidad de vida.**

Factores Pronósticos de la Enfermedad

Entendemos por factores pronósticos clínico-patológicos aquellos que podemos evaluar mediante la exploración física, la analítica sanguínea, los estudios de imagen y el estudio microscópico del material histológico.

El *College of American Pathologists* en el consenso de 1999¹ clasificó los factores pronósticos del cáncer de próstata en varias categorías: Categoría I: factores de importancia pronóstica probada y útiles en el manejo clínico del paciente; Categoría II: factores que han sido muy estudiados biológica y clínicamente, pero cuya importancia permanece sin ser validada en estudios estadísticamente robustos; y Categoría III: otros factores que no han sido estudiados suficientemente para demostrar su valor pronóstico y son, por tanto, de significado incierto (tabla 1).

1. FACTORES CATEGORÍA I

1.1. Antígeno Prostático Específico pretratamiento (pPSA)

El PSA es una proteasa sérica de la familia de las calicreínas, que es producida primariamente por las células epiteliales prostáticas benignas y malignas. Por tanto, el PSA es un marcador órgano-específico, no cáncer específico, a pesar de lo cual es el marcador biológico más importante en oncología. En la actualidad se utiliza para predecir la presencia de cáncer de próstata y la extensión del mismo, como factor de fracaso y muerte causa-específica (MCE), y en el seguimiento de los pacientes después del tratamiento como indicador precoz de éxito o fracaso terapéutico.

El PSA se asocia con la presencia de cáncer de próstata, incluso en rangos de valores considerados como normales. En un estudio reciente, un 27% de los hombres con un valor de PSA ≤ 4 ng/ml presentaban cáncer de próstata y el 25% de estos tenían un grado de Gleason (GS) ≥ 7 . Asimismo, el PSA se correlaciona también con el estadio y el volumen de tumor, así como con el GS³.

El pPSA es el predictor más importante de FB después del tratamiento local con cirugía o radioterapia. El riesgo de FB se incrementa con cada unidad de aumento del pPSA. Se han identificado tres niveles de corte que permiten subdividir a los pacientes en grupos de riesgo con una probabilidad similar de supervivencia libre de FB (SLEB) (≤ 10 , 10-20 y > 20 ng/ml). Roehl y col.⁴ reportan los resultados de 3.478 pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con prostatectomía radical. La SLEB a 10 años fue del 91%, 78%, 74%, y 49% para valores de PSA de ≤ 2.5 ng/ml, 2.6-4 ng/ml, 4.1-10 ng/ml, y > 10 ng/ml, respectivamente ($p < .0001$). Por otra parte, Shipley y col.⁵ analizan la SLEB en una serie de 1.765 pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con radioterapia externa. Se realizó un análisis de división recursivo en función del pPSA, identificando cuatro grupos de riesgo: (1) pacientes con pPSA < 9.2 ng/ml; (2) pacientes con pPSA ≥ 9.2 ng/ml y < 19.7 ng/ml; y (3, 4) pacientes con pPSA > 19.2 ng/ml y GS de 2-6 o GS de 7-10. La SLEB a 5 años fue de 81%, 69%, 47% y 29% respectivamente ($p < .01$).

Más recientemente, el pPSA ha sido confirmado como predictor independiente, aunque no el más importante, de desarrollo de metástasis y SCE cuando su valor es ≥ 20 ng/ml en pacientes tratados con radioterapia^{6,29}.

Por el contrario, niveles de pPSA <20 ng/ml no parecen tener impacto en la supervivencia en la actualidad. Esto puede ser debido a 1. que el pPSA se correlaciona tanto con el volumen tumoral como con el volumen de la glándula prostática y, por ende, puede estar artefactado por la presencia de hiperplasia prostática benigna, 2. que serían precisos seguimientos más prolongados de estos pacientes en una enfermedad con larga historia natural, y 3. la presencia de otras comorbilidades reduce el número de pacientes disponibles para análisis.

Actualmente el cáncer de próstata es diagnosticado en estadios más precoces y con un menor pPSA, por lo que ha surgido la necesidad de estudiar nuevos conceptos del PSA, que tengan una mejor asociación con la agresividad biológica del tumor y, por tanto, una mayor capacidad de predecir el pronóstico de estos pacientes de bajo riesgo, y que a continuación pasamos a analizar.

◆ 1.1.1. PSA Libre (PSA_L)

Actualmente se reconocen tres formas fundamentales de PSA (PSA_T) en suero: libre (1-30%), unida a la α_1 -antiquimiotripsina (65-95%) y unida a la α_2 -macroglobulina, en una mínima proporción. Las concentraciones séricas relativas de las distintas formas moleculares de PSA varían según cual sea el proceso patológico. El porcentaje de PSA_L es mayor en hombres con hiperplasia prostática que en aquellos con cáncer de próstata.

La determinación del PSA_L ha permitido una modesta, pero significativa, mejoría para discriminar entre cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. El cociente PSA_L /PSA_T mejora la especificidad mientras mantiene la sensibilidad en la detección precoz de cáncer de próstata.

Los resultados sobre la capacidad del PSA_L de predecir el estadio patológico han sido contradictorios. Algunos estudios han evaluado también su asociación con el FB después de prostatectomía radical. Shariat y col. evalúan la asociación entre el PSA_T y el PSA_L en 402 pacientes con cáncer de próstata localizado y pPSA <10 ng/ml. El PSA_T no se asoció con las características patológicas en la pieza de prostatectomía ni con el pronóstico. Por su parte, el PSAL se asoció de forma inversa con el porcentaje de cilindros positivos de la biopsia (PCPB) y el estadio patológico

[presencia de enfermedad órgano confinada e invasión de vesículas seminales (IVS)] ($p < .0001$). En relación al FB, sólo el PSA_L y el GS fueron predictores significativos cuando no se tuvo en cuenta el estadio patológico. Además, en estos pacientes con FB, el PSA_L mostró una asociación directa con el tiempo de duplicación del PSA (TDPSA) ($p = .01$) e inversa con el FB secundario ($p = .03$) en aquellos rescatados con radioterapia y con el desarrollo de metástasis (PSA_L medio 9.4% vs. 24%) ($p < .0001$)⁷. En conclusión, se podría deducir que a menor PSAL, mayor agresividad tumoral.

◆ **1.1.2. Densidad del PSA (DPSA)**

La DPSA se define como el PSA sérico dividido por el volumen de la glándula prostática obtenido por ecografía transrectal y se expresa en ng/ml/cc.

Según la bibliografía el PSA liberado al suero es 10 veces mayor por gramo de cáncer de próstata que de tejido prostático normal. Por tanto, a medida que aumenta la DPSA aumenta el riesgo de albergar un cáncer de próstata y también refleja el volumen de tumor, el cual a su vez ha demostrado asociarse con el pronóstico.

Kundu y col. en una cohorte de 1.662 pacientes con cáncer de próstata localizado, examinan la asociación entre la DPSA y la agresividad tumoral, objetivando una asociación significativa entre el aumento de la DPSA y la disminución de enfermedad órgano confinada, un grado pGS ≥ 7 y un volumen tumoral > 0.5 cc ($p < .001$). También demuestran una correlación con la tasa de tumores insignificantes (volumen tumoral < 0.5 cc, órgano confinado y pGS < 7) del 11%, 4%, 6% y 2% para DPSA 0.1 ng/ml/cc, 0.1-0.14 ng/ml/cc, 0.14-0.19 ng/ml/cc y > 0.19 ng/ml/cc, respectivamente ($p < .0001$). Estos mismos niveles de corte se asociaron también con la tasa de FB (6%, 9%, 10% y 21%, con $p < .0001$)⁸. Es decir, que la DPSA se correlaciona con el volumen y agresividad tumorales.

◆ **1.1.3. Cinética del PSA**

La tasa de crecimiento del cáncer de próstata se correlaciona con la tasa de incremento en el suero del PSA, la cual puede ser expresada como valor absoluto o tiempo de duplicación. Por tanto, el conocimiento de la cinética del PSA nos proporciona información adicional sobre la agresividad biológica de la enfermedad y nos permite predecir el pronóstico.

Los métodos de análisis actuales de la cinética del PSA son:

a. Velocidad del PSA (VPSA)

La VPSA mide el incremento absoluto del valor del PSA a lo largo de un periodo de tiempo. Se calculada como la pendiente de una regresión lineal de los valores de PSA en el espacio de tiempo en que fueron obtenidos, generalmente 1 año. Se expresa en ng/ml/año.

En un estudio comparativo de distintos métodos de cálculo, no se objetivaron diferencias significativas entre el método de regresión lineal y el cálculo aritmético simple [VPSA = (PSA1-PSA2) + (PSA0-PSA1) / (T1-T2) + (T0-T1)], siendo esta aproximación más utilizable en la clínica diaria.

Este concepto era introducido ya por Carter en 1992 para mejorar la especificidad del PSA en la detección del cáncer de próstata, quien reportó que una VPSA > 0.75 ng/ml/año se asociaba significativamente con la presencia de cáncer.

La asociación entre VPSA durante el año previo al diagnóstico y el riesgo de MCE ha sido examinada en extenso por D'Amico y col⁹. En una primera cohorte de 1.095 pacientes tratados con prostatectomía radical por cáncer de próstata T1c-T2, con un seguimiento medio de 5.1 años, 27 de las 84 muertes fueron atribuidas al tumor. En el análisis multivariante una VPSA >2 ng/ml/año previa al diagnóstico se asoció con un incremento de la MCE (RR 9.8, p <.001). La tasa de MCE estimada a 7 años para el grupo de pacientes de bajo riesgo y VPSA >2 ng/ml/año fue de un 5% vs. 0.5% para aquellos con una VPSA ≥2 ng/ml/año. Una VPSA >2 ng/ml/año se asoció también significativamente a un estadio patológico más avanzado y un pGS más elevado, ambos indicadores de una mayor agresividad tumoral. Este mismo autor¹⁰ analiza esta asociación en una segunda cohorte de 358 pacientes tratados con radioterapia conformada por cáncer de próstata localizado, con un seguimiento medio de 4 años, encontrando aquí que 30 de las 79 muertes fueron debidas al tumor. Los pacientes con una VPSA >2 ng/ml/año tenían una MCE significativamente mayor (HR 12, p =.001). Cabe destacar que el valor predictivo de la VPSA fue mayor en el grupo de pacientes de bajo riesgo. La MCE estimada a 7 años en este grupo para pacientes con VPSA >2 ng/ml/año fue de 19% vs. 0% en aquellos con VPSA <2 ng/ml/año y para el grupo de

riesgo intermedio de un 24% vs. 4% respectivamente.

De estos estudios se deduce que los pacientes con una VPSA > 2 ng/ml/año se comportan como pacientes de alto riesgo, lo que sugiere la presencia de micrometástasis ocultas al diagnóstico.

El significado pronóstico de la VPSA en relación con la SLEB ha sido evaluado en otra serie quirúrgica¹¹. La VPSA >2 ng/ml/año fue un factor pronóstico independiente de FB después de cirugía (RR 3, p =.02) y también se asoció significativamente con un estadio patológico más avanzado y un pGS más elevado. En esta línea, otra publicación¹² ha demostrado que en pacientes tratados con radioterapia externa o braquiterapia, una VPSA ≥ 2 ng/ml/año era factor pronóstico independiente de FB (HR 2.8, p =.02).

Estos estudios ponen de manifiesto que en el cáncer de próstata localizado la cinética del PSA antes del diagnóstico, medida en forma de VPSA, nos proporciona información pronóstica adicional a la del valor del pPSA y permite identificar pacientes con mayor riesgo de fracaso y mortalidad. La VPSA no es considerada aún como estándar en la toma de decisiones terapéuticas, pero debería ser tenida en cuenta en estudios prospectivos que evalúen tratamientos multimodales adyuvantes.

Algunas potenciales limitaciones de la VPSA son: 1. las fluctuaciones fisiológicas del valor de PSA dentro de cada individuo, lo que se puede compensar utilizando determinaciones separadas entre si por intervalos de aproximadamente 6 meses y utilizando tres determinaciones para neutralizarlas; 2. el periodo de cálculo, que debe ser restringido al año antes del diagnóstico, ya que el crecimiento tumoral en el cáncer de próstata se adapta más a un modelo exponencial que lineal y las ampliaciones en el periodo de cálculo nos llevarían a una subestimación de la VPSA; y 3. el uso de determinaciones de un solo laboratorio, con el mismo reactivo, para evitar variaciones en el valor del PSA y, por tanto, estimaciones erróneas de la velocidad. El significado pronóstico de la VPSA en otros estadios de la enfermedad también ha sido evaluado por D'Amico y col.¹³, quienes analizan la velocidad como indicador de MCE en 919 pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario no metastásico tratados con hormonoterapia después del FB poscirugía o posradioterapia. Una VPSA > 1.5 ng/ml/año se

asoció significativamente con MCE (HR 239, p =.0006), demostrando nuevamente el valor informativo de los cambios del PSA en el tiempo en otros estadios de la enfermedad.

b. Tiempo de duplicación del PSA (TDPSA)

El TDPSA mide el tiempo requerido para duplicar el valor del PSA y se calcula mediante un análisis logarítmico de regresión lineal. Existen calculadoras electrónicas disponibles para su determinación en Internet (<http://www.mskcc.org/mskcc>).

El tiempo requerido para duplicar el valor de PSA es función del valor basal del PSA y de la velocidad de incremento del mismo, por ello resulta más útil para predecir el pronóstico de pacientes con valores similares de PSA.

El TDPSA ha sido estudiado como factor predictivo de conducta en los distintos estadios evolutivos del cáncer de próstata, con grados de evidencia disponibles variables en cada uno de ellos.

Su potencial valor pronóstico pretratamiento ha sido evaluado por algunos investigadores. Sengupta y col.¹⁴, en una cohorte de 2.290 pacientes tratados con prostatectomía radical, evalúan la cinética del PSA mediante la comparación de VPSA y TDPSA, concluyendo que no existen diferencias significativas entre ambos como predictores de MCE (HR 6.5; IC 95%, 3.5-11.2, y 6.2, IC 95%, 3.3-11.6, respectivamente) o FB. Las dos determinaciones se correlacionan, por tanto, con la biología del tumor y aportan información adicional al pPSA, si bien la VPSA es la expresión de elección al ser de más fácil aplicación en la práctica clínica diaria.

En cuanto al FB, tanto poscirugía como posradioterapia, los valores de PSA para el cálculo del TDPSA resultan similares dentro de cada grupo de tratamiento, no así entre grupos. En un intento de hacerlos comparables, Zhou y col.¹⁵, en un análisis en paralelo de 1.159 pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado con FB poscirugía (448) y posradioterapia (661), estudiaron la asociación entre el TDPSA y la MCE. Todos ellos recibieron tratamiento de rescate antes de desarrollar metástasis clínicas cuando alcanzaron un valor de PSA de aproximadamente 10 ng/ml. El TDPSA fue calculado utilizando los valores de los

tres PSA previos al tratamiento de rescate. En los pacientes tratados con radioterapia, el nadir de PSA era sustraído de los valores de PSA antes de realizar el cálculo, para que la magnitud del TDPSA fuese similar entre los dos grupos, en base a los incrementos absolutos del PSA. El análisis multivariante mostró el TDPSA como un predictor estadísticamente significativo del tiempo a la MCE para ambos tratamientos. En el grupo de radioterapia, el bGS 8-10 fue también un factor predictivo de MCE. La tasa de mortalidad estimada a 5 años después del FB en el grupo de cirugía fue de 31% vs. 1% según su TPPSA fuese < 3 meses vs. \geq 3 meses. En el grupo de radioterapia, para pacientes con TDPSA < 3 meses fue de 75% vs. 35% según GS 8-10 y GS \leq 7, respectivamente, y 15% y 4% para aquellos con un TDPSA \geq 3 meses.

La historia natural del cáncer de próstata después del FB puede ser larga antes de manifestarse clínicamente. En un estudio Freedland y col.¹⁶ investigan los factores asociados a MCE, en una cohorte de 379 pacientes con FB después de prostatectomía radical. Para calcular el TDPSA utilizan todos los valores de PSA disponibles en los dos años posteriores al fracaso, separados entre si al menos por tres meses. Se identifican como factores de riesgo más significativos el TDPSA (<3, 3-8.9, 9-14.9 y \geq 15 meses), seguido del pGS (\leq 7 vs. 8-10) y del intervalo de la cirugía al FB (\leq 3 vs. > 3 años). La supervivencia media en esta cohorte no ha sido alcanzada después de 16 años. Combinando estos tres factores los pacientes pueden ser estratificados en grupos de riesgo bajo y alto de MCE. La supervivencia media fue de 3 años en los que contaban con los 3 factores adversos. Por el contrario, la SCE fue del 100% en aquellos con un TDPSA \geq 15 meses e intervalo al fracaso >3 años. Un TDPSA \leq 9 meses se asociaba significativamente con el tiempo al desarrollo de metástasis.

El TDPSA después del fracaso bioquímico nos permite diferenciar los pacientes con un curso clínico indolente de aquellos con alto riesgo de desarrollar metástasis y, por tanto, subsidiarios de tratamiento inmediato. Zelefsky y col.¹⁷ analizan 381 pacientes con FB después del tratamiento con radioterapia conformada. El TDPSA era calculado con las 3 determinaciones de PSA utilizadas para establecer el fracaso. Fueron variables predictoras independientes del desarrollo de metástasis el TDPSA, el estadio clínico T3-4 y el GS \geq 7. La incidencia de metástasis a 3 años

para pacientes con TDPSA < 3 meses, de 3-6 meses, de 6-12 meses y > 12 meses fueron de un 49%, 41%, 20% y 7%, respectivamente ($p < .001$).

La cinética del PSA en forma de TDPSA es el parámetro pronóstico más importante para identificar los pacientes de alto riesgo de MCE, después del FB poscirugía o posradioterapia. Es el mejor indicador del tipo de fracaso clínico, junto con factores pronósticos pretratamiento y el intervalo al FB. Pacientes con TDPSA ≤ 9 meses tienen un alto riesgo de desarrollar metástasis en un corto intervalo de tiempo después del FB y deben ser seleccionados para alguna forma de tratamiento sistémico.

Las diferencias en los métodos de cálculo no parecen afectar su significado pronóstico y es independiente del tratamiento primario recibido por el paciente antes del FB. Sin embargo, es preciso realizar estudios prospectivos para definir unas normas claras estandarizadas de cálculo, ya que la utilidad del TDPSA puede variar en función de los datos utilizados para su determinación (primer valor de PSA empleado para el cálculo, incremento mínimo exigido entre dos determinaciones, intervalo entre las mismas y número de valores utilizados).

En la actualidad, y dado que el tiempo de duplicación disminuye con el tiempo por el crecimiento exponencial del tumor, parece razonable calcularlo con los 3 valores utilizados para definir el FB, con un intervalo mínimo entre ellos de ≥ 3 meses y con incrementos $> 15\%$ de su valor para compensar las fluctuaciones aleatorizadas en su determinación.

La asociación del TDPSA con MCE en cáncer de próstata hormonoindependiente también ha sido estudiada por Shulman y col.¹⁸ en 160 pacientes sin tratamiento quimioterápico. El TDPSA fue la variable pronóstica más significativa de MCE en este estudio, así como un marcador significativo de evolución y respuesta al tratamiento de rescate. Permitió subdividir a los pacientes en tres grupos de riesgo con diferente SCE: *Bajo riesgo* (TDPSA ≥ 6 meses), con una SCE de 89 meses; *riesgo Intermedio* y *Alto*, con TDPSA < 6 meses, subdivididos en función del intervalo de tiempo a la hormonoindependencia y al nPSA alcanzado, con SCE de 38 meses y 14 meses, respectivamente.

En resumen, la cinética del PSA, medida como VPSA o TDPSA, nos

proporciona información sobre la agresividad biológica del tumor en todos los estadios evolutivos, en una enfermedad heterogénea y de larga historia natural. Los cambios en la tasa de incremento del PSA anuncian eventos significativos en su evolución. Así, la cinética del PSA, antes del diagnóstico o después del fracaso al tratamiento, nos ayuda a identificar los pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis y morir como consecuencia del CP.

• **1.1.4 El nadir del PSA (nPSA)**

Es definido como el valor inferior de PSA alcanzado después de una intervención terapéutica. El nPSA nos sirve para determinar la eficacia del tratamiento.

Después del tratamiento radioterápico, el tejido prostático residual benigno y/o maligno continúa produciendo PSA detectable en la mayoría de los casos. El nPSA en enfermos tratados con radioterapia está establecido como un factor predictivo de SLEB. No se ha identificado ningún valor absoluto capaz de diferenciar entre el éxito o fracaso del tratamiento. Varios estudios han demostrado que valores ≤ 1 ng/ml en el nPSA son una variable independiente predictora de SLEB o clínica. Sin embargo, su mayor limitación se encuentra en que como factor pronóstico, su valor no es conocido antes de decidir el tratamiento y además el nPSA es una covariante dependiente del tiempo en el que se evalúa. En su serie multiinstitucional de 4.833 pacientes con cáncer de próstata T1-2, tratados con radiotherapy externa exclusiva, Ray y col.¹⁹ demostraron la importancia del nPSA y del tiempo empleado en alcanzarlo (T_{nPSA}), objetivando que nPSA mas altos y tiempos menores se asociaban a una disminución progresiva y significativa en la SLEB, y al desarrollo de metástasis (SLM) en todos los grupos de riesgo. A modo de ejemplo, la SLEB y la SLM en pacientes con nPSA < 0.5 ng/ml eran de 75% y 97% vs. 17% y 73% con nPSA ≥ 2 ng/ml y para pacientes con $T_{nPSA} \geq 24$ meses 75% y 99% vs. 27% y 66% con $T_{nPSA} < 6$ meses. Estos dos factores pueden contribuir a identificar los pacientes con un mayor riesgo de fracaso clínico para tratamiento adyuvante precoz o tratamiento de rescate en combinación con la cinética del PSA después del FB y los factores pronósticos pretratamiento.

1.2. Grado histológico de Gleason

El grado de GS valora separadamente los dos patrones de crecimiento más frecuentes (patrón primario y secundario) y puntúa cada uno de ellos de 1-5, de mejor a peor diferenciado, siendo informado como la suma de ambos. El bGS ha demostrado su valor predictivo como indica-

dor de volumen tumoral, de FB y clínico y de MCE.

En 2005 se celebró una conferencia de consenso de patólogos urológicos sobre el GS, en la que se modificaron las normas que lo definían²⁰. En el consenso alcanzado para las biopsias con aguja, se debe definir el patrón primario y el patrón con el grado más alto, aunque no sea el secundario; por ejemplo, un tumor con grado de GS 3 + 4 y un patrón terciario grado 5 el grado asignado como consecuencia debe ser 3 + 5 = 8. En los casos en que el patrón de alto grado sea muy extenso y el de bajo grado muy escaso, el tumor debe ser considerado como de alto grado en la biopsia con aguja, asumiendo que cualquier cantidad de tumor con un patrón indiferenciado indica un volumen más significativo de éste dentro de la próstata, debido a la correlación existente entre grado y volumen de tumor y a las limitaciones inherentes a la biopsia con aguja. El grado debe ser referido independientemente para cada cilindro y el de mayor grado debe ser seleccionado por el clínico para elegir la estrategia terapéutica más adecuada para cada enfermo. En un estudio que contesta este tópico se demuestra que cuando un cilindro tiene grado de GS 8 = 4 + 4 y los otros un patrón 3, el estadio patológico en la prostatectomía radical es comparable a casos con todos los cilindros GS 8 = 4 + 4.

En la pieza de prostatectomía radical, por el contrario, el consenso no modificó la manera de asignar el grado de GS, y se debe referir como la suma de los patrones primario y secundario, comentando el patrón terciario. En un estudio de 277 pacientes tratados con prostatectomía, en 106 pacientes se reconoció un patrón de GS terciario, el riesgo de FB a los 5 años fue del 37% vs. 13% para aquellos que no lo presentaban ($p = 0.0002$). La presencia de un patrón terciario, independientemente del grado del mismo²¹, fue un indicador de FB y de un menor intervalo al mismo. Cuando el tumor tiene un nódulo con un patrón 3 en el 98% del volumen tumoral y un patrón 4 en el 2% restante, no se ha llegado a ningún consenso. Por el contrario, un tumor con >95% de su volumen con un patrón 3 y <5% con un patrón 4 tiene un estadio patológico peor que un grado de pGS puro 3 + 3 = 6, pero no tan adverso como un grado de pGS 3 + 4 = 7 (cuando el patrón 4 ocupa >5% del tumor)²². Si existen en la pieza de prostatectomía varios nódulos tumorales, el grado de GS de cada uno de ellos debe ser asignado por separado, ya que la presencia de un nódulo de menor grado no contrarresta el efecto de más alto grado.

Debido a la migración del cáncer de próstata a estadios más precoces, en la actualidad, más del 50% de los pacientes tienen un estadio T1c y un pPSA ≤ 10 , siendo entonces el grado de bGS el factor de mayor peso en la asignación de grupos de riesgo. No obstante, cabe destacar la existencia de importantes variaciones interobservador e intraobservador a este respecto, encontrando, en esquemas de biopsia sextante, sólo tasas de concordancia de un 42% (rango, 28%-68%) y, en el caso de la pieza de prostatectomía, una tasa de incremento de grado de un 43% (rango, 25%-57%). Los esquemas con mayor número de cilindros mejoran este grado de concordancia. King y col. evalúan la correlación entre el grado asignado en la biopsia y el hallado en la pieza de prostatectomía en una cohorte de 67 pacientes con un seguimiento de tres años, encontrando grados de concordancia del 62% y 63% para 6 y 10 cilindros, respectivamente. Un aumento de grado en ≥ 1 categoría fue definido como: 1. un cambio de un bGS 6 a un pGS ≥ 7 , 2. un bGS 3 + 4 a un pGS 4 + 3 o más alto, 3. un bGS 7 a pGS ≥ 8 . Este tuvo lugar en el 38% de los casos con un esquema de biopsia de 6 cilindros vs. 23% con un esquema de 10 cilindros ($p = .04$)²³.

El grado de bGS es un factor predictivo de SLEB tanto en series quirúrgicas como de radioterapia. Al comparar pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía radical (1054) vs. RT (628), la SLEB a 8 años para el primer grupo fue del 80%, 61% y 36% con bGS 2-6, bGS 7, o bGS 8-10, respectivamente. Un bGS ≤ 6 vs. ≥ 7 también demostró ser factor predictivo, si bien no se encontraron grandes diferencias para ambos grupos (cirugía: HR 1.61, $p < .003$, radioterapia: HR 1.56 $p = .009$)³². Asimismo, el grado pGS también se ha mostrado como predictor de SLEB con cifras a 10 años del 77%, 64%, 50% y 32% para pGS ≤ 6 , pGS 7 = 3 + 4, pGS 7 = 4 + 3, pGS ≥ 8 , respectivamente ($p < .0001$)⁴.

El significado del patrón primario del grado combinado de GS y, en particular, para GS 7, continúa siendo controvertido en la actualidad. Tollefson y col.²⁴ analizan 1.688 pacientes tratados con prostatectomía radical por cáncer de próstata con un grado de pGS 7 (1.256 con un patrón primario de 3 y 432 con un patrón primario de 4), objetivando una SLEB a los 10 años del 48% y 38% ($p < .001$), una incidencia de metástasis del 8% y 15% ($p < .001$) y una SCE del 97% y 93% ($p = .013$),

respectivamente. El tratamiento con RT externa, por su parte, arroja resultados contradictorios, tal y como se demuestra en un estudio de 163 pacientes con GS 7, en los que la presencia de un patrón primario 4 no alcanzó significación estadística, si bien sí se objetivaba para estos enfermos una menor SLEB (65% vs. 74%)²⁵. Recientemente, el mismo centro ha publicado un análisis multivariante en el que el porcentaje de patrón 4-5 en el material de la biopsia prostática resulta ser el predictor independiente más importante de FB (HR 1.05, p <.0001) y el único de desarrollo de metástasis (HR 1.07, p <.0001)²⁶. El patrón primario en el grado de GS 7 tampoco puede ser considerado factor pronóstico negativo de SLEB en braquiterapia³⁷. La diferencia de resultados entre las series quirúrgicas y de radioterapia puede ser debida a la discordancia encontrada entre la asignación de grado entre el bGS y pGS y a la variabilidad en la asignación de grado interobservador.

El GS es el factor pronóstico más importante de MCE. En un estudio sobre la historia natural del cáncer de próstata, Albertsen y col.²⁷ examinan el efecto del grado histológico en relación con la MCE en 767 pacientes, de 55 a 74 años, no tratados o tratados exclusivamente con supresión androgénica inmediata o retrasada. Los hombres con tumores GS 2-4, GS 5, GS 6, GS 7, y GS 8-10 tienen una probabilidad de MCE a 15 años de un 4-7%, 6-11%, 18-30%, 42-70% y 60-87%, respectivamente. Resultados similares han sido publicados en pacientes tratados con prostatectomía radical. En una serie de 751 pacientes con cáncer de próstata localizado y seguimiento medio de 15 años, el único factor predictor de SCE fue el grado de GS en la biopsia (p <.001). Los pacientes con un grado de GS 7-10 tenían un riesgo de muerte por cáncer de próstata de un 29-43% a pesar de la cirugía²⁸. De forma paralela, D'Amico y col., en una serie de 415 pacientes tratados con radioterapia externa, también concluyen que es el GS el único predictor de MCE, identificando además dos categorías de riesgo, GS 7 (4 + 3) o GS 8-10 (p =.02)²⁹.

En conclusión, la segregación de los pacientes en función del GS encontrado en el material de la biopsia prostática (GS \leq 6, 7 y 8-10) constituye el elemento que aporta mayor información sobre la agresividad biológica de la enfermedad y su evolución, independientemente del tratamiento realizado.

1.3. Estadio clínico TNM

La clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) evalúa la extensión local del tumor (T), el grado de afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis (M) en la exploración física y estudios de imagen.

La categoría T1c se usa para describir los tumores que no son palpables ni visibles, pero que han sido diagnosticados por biopsia como consecuencia de un PSA elevado. Los tumores que no son palpables pero sí visibles por un estudio de imagen, como ecografía transrectal o RNM endorrectal, son clasificados en función de los hallazgos de la imagen junto con los palpables. La información de la biopsia, lateralidad y número de cilindros afectos no es incluida en la asignación del estadio.

La evolución de la enfermedad está íntimamente relacionada con el estadio. Braso y col. publican una supervivencia media de 3.7 años para pacientes sin tratamiento con cáncer de próstata clínicamente localizado al diagnóstico, 1.8 años para los pacientes con enfermedad regional y de sólo 1.1 año para aquellos con enfermedad a distancia. El riesgo de progresión local y metastásica y finalmente de muerte por cáncer de próstata también está estrechamente ligado al estadio T en pacientes sin tratamiento o con hormonoterapia. El riesgo de desarrollar metástasis a 10-15 años varía desde el 25-34% para T3 al 13-20% para T1-2. De forma paralela, la SCE es mejor para pacientes con T1-2 (62-90%) que para aquellos con T3-4 (57-70%)³⁰. El estadio clínico T después de tratamiento con cirugía también se asocia a la SLEB. En una serie de 3.478 pacientes, ésta fue a 10 años del 77%, 69%, 59% y 15% para la categoría T1c, T2a, T2b-c y T3, respectivamente ($p \leq .0001$)⁴. Después de radioterapia, un $T \geq 3$ se asocia con MCE con una HR 1.74 ($p = .0001$) vs. T1-2. La presencia de ganglios positivos fue también un factor de riesgo de MCE independiente del estadio T (HR 2.33, $p = .0001$)³¹.

La división del estadio T clínico que mejor separa los pacientes en grupos pronósticos en relación al riesgo de fracaso terapéutico es: T1c-2a (bajo riesgo), T2b-c (riesgo intermedio) y T3-4 (alto riesgo). Kupelian y col., en su estudio de pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con prostatectomía radical (1.054) o radioterapia externa (628), concluyen que el estadio clínico es un factor pronóstico significativo de SLEB, T2b-c (HR 1.69, $p < .0001$) frente a T1c-2a³².

El estadiaje combinado, por su parte, es un concepto novedoso en el que los pacientes con cáncer de próstata localizado son agrupados según factores de riesgo, tales como el estadio T, el bGS y el pPSA, permitiendo así, mediante la utilización de nomogramas, predecir la probabilidad con el IC 95% del estadio patológico (extensión extracapsular, riesgo de afectación de vesículas seminales y riesgo de afectación ganglionar) antes del tratamiento (Tablas de Partin)³. Por tanto, esta información es de gran utilidad para decidir una estrategia terapéutica y, en el caso de la radioterapia, definir los volúmenes y dosis de tratamiento. Asimismo, predice la conducta futura de estos pacientes al someterlos a tratamientos diferentes.

1.4. Estadio patológico TNM

El estadio patológico final se obtiene del examen de la pieza de prostatectomía y nos proporciona información pronóstica adicional, siendo capaz de predecir la evolución de la enfermedad de forma más precisa que los factores validados pretratamiento.

a. Tumor primario (pT)

El T1 es un estadio puramente clínico, no existe como categoría pT1. Un tumor totalmente confinado a la próstata es definido como pT2, si bien en la clasificación TNM el estadio T2 se subdivide en T2a/2b/2c. Esto plantea problemas en la clasificación patológica, ya que el estadio pT2c incluye situaciones muy diferentes, por lo que se recomienda utilizar de forma general el estadio pT2.

Cuando el tumor se extiende a través de la cápsula se considera pT3a y se correlaciona con un mayor volumen de tumor, un aumento del riesgo de afectación de las vesículas seminales y de los ganglios, así como con tumores de mas alto pGS y con una mayor tasa de FB. Cuando infiltra las vesículas seminales se clasifica como pT3b. Estos pacientes tienen una mayor incidencia de metástasis ganglionares y peor pronóstico aun en ausencia de afectación ganglionar.

Con respecto a la afectación de estructuras adyacentes, recto y vejiga (pT4), existen algunas controversias, como es el caso de la afectación microscópica de la musculatura del cuello vesical, que a efectos pronósticos es equivalente a la invasión de las vesículas seminales.

b. Ganglios linfáticos (pN)

La presencia de metástasis ganglionares pélvicas en el cáncer de próstata es un factor de mal pronóstico. En los últimos 20 años la incidencia de afectación ganglionar en la linfadenectomía se ha reducido al 1-2%, como consecuencia de la utilización de programas de detección precoz y los nomogramas para seleccionar a pacientes con bajo riesgo de afectación ganglionar para cirugía. La técnica estándar para determinar la afectación ganglionar es la observación con microscopio óptico con tinción de hematoxilina-eosina, cuya positividad implica un estadio pN1.

En el caso de que el resultado sea negativo, algunos autores han utilizado técnicas de inmunohistoquímica y moleculares, pero estos métodos se consideran experimentales. El valor pronóstico de células tumorales aisladas (una única célula o agrupación de células ≤ 0.2 mm de diámetro) es desconocido, por lo que estos casos deben considerarse pN0. Las micrometástasis (agrupación de células tumorales > 0.2 mm y < 2 mm) deben considerarse como estadio pN1. Ocasionalmente pueden encontrarse ganglios linfáticos en el tejido periprostático y en el tejido graso de alrededor de las vesículas seminales, la positividad de estos ganglios se considera estadio pN1¹.

Según una serie quirúrgica de 3.478 pacientes, la SLEB a 10 años está relacionada con los hallazgos en la pieza de prostatectomía. La SLEB para pacientes con enfermedad órgano-confinada (pT2) fue del 97% y, en los casos con extensión extracapsular (pT3a), ésta varió en función del estado de los márgenes, siendo del 62% si éstos eran negativos frente a un 53% si eran positivos. Cuando se demostraba infiltración de vesículas seminales (pT3b), la SLEB fue del 22%. La afectación ganglionar independiente del estadio (pN1), por su parte, arrojó resultados del 12% ($p < .0001$). Por tanto, el estadio patológico confirmó su significación y, lo que es más importante, se asoció con SCE (HR 2.4 $p < .001$) junto el pGS⁴. En otra serie de 1.054 pacientes, la SLEB a 8 años en los casos con enfermedad órgano-confinada fue del 87%, con extensión extracapsular y márgenes negativos del 83% (46% si márgenes positivos), con IVS del 32% y con afectación ganglionar del 0%. La extensión extracapsular demostró ser un factor pronóstico significativo para la SLEB (HR 1.95, $p = .015$), si bien su valor predictivo es mucho mayor cuando se asocia a

márgenes afectos (HR 3.33, p <.001)³².

1.5. Márgenes quirúrgicos

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos en la pieza de prostatectomía constituye un claro factor de riesgo de fracaso frente a márgenes negativos. Se define como *margin positivo* la presencia de tumor en la superficie tintada de la pieza quirúrgica que representa la zona de corte. Es importante informar del grado de positividad de los márgenes, así como de su tipo, puesto que se sabe que la afectación extensa o multifocal tiene peor pronóstico que la focal¹. Asimismo, resulta útil conocer la localización exacta de dichos márgenes positivos. El borde apical es el que más frecuentemente se ve afecto y el que menor impacto pronóstico tiene. La incidencia de márgenes positivos ha disminuido en las dos últimas décadas como consecuencia de la migración de estadio, una mejor selección de los pacientes para cirugía y la mejora de las técnicas quirúrgicas. La presencia de tejido prostático benigno en los márgenes quirúrgicos no tiene relevancia pronóstica³³. En un estudio prospectivo de 5.831 pacientes tratados con prostatectomía radical, la presencia de bordes quirúrgicos positivos se asoció con el FB (HR 3.7, p =.001)³⁴.

FACTORES CATEGORÍA II

2.1. Volumen tumoral en la biopsia con aguja

En el informe anatomopatológico debe constar el número de cilindros totales y el número de ellos afectos. El número de cilindros que contienen tumor es una información disponible en todos los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata. El PCPB se define como el número de cilindros positivos dividido por el número total de cilindros de la biopsia multiplicado por 100.

En series quirúrgicas el PCPB se correlaciona estrechamente con el estadio patológico. También se ha mostrado como un factor pronóstico de SLEB tanto con cirugía como con radioterapia. Esta utilidad fue estudiada por D'Amico y col.³⁵ en pacientes tratados con cirugía, comprobando que el PCBP proporciona información adicional significativa a la obtenida con el estadio clínico, el bGS y el pPSA. Los pacientes con PCBP <34% mejoran su estratificación en el grupo de riesgo por una categoría en relación al FB e, inversamente, aquellos con >50% empeoraron su pronóstico. Esta información se confirma por el

mismo autor en otra serie de enfermos con cáncer de próstata T1c-T2 tratados con radioterapia conformada. Los pacientes del grupo de riesgo intermedio se dividieron según el PCBP, y la SLEB a 5 años fue de un 85% para aquellos con < 34% vs. 30% con >50%³⁶. Merrick y col. confirman el valor pronóstico del PCPB en pacientes tratados con braquiterapia, donde la SLEB a los 7 años fue de un 99% para los pacientes con < 34% de cilindros positivos vs. un 89% para aquellos con más del >50%³⁷.

La información aportada por el PCPB junto con el estadio, bGS y pPSA nos permite mejorar la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo según su pronóstico.

2.2. Volumen tumoral en la pieza de prostatectomía radical

No está definido un método estándar para determinar el volumen tumoral de la pieza quirúrgica, aunque se conoce que éste se correlaciona con el pGS y el estadio patológico. La información disponible sobre la asociación entre volumen tumoral y el FB después de la cirugía es controvertida. Ramos y col.³⁸ en una serie de pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado, estudian la relación entre el volumen tumoral y el FB. La SLEB a 5 años fue del 91% para un volumen de afectación glandular ≤20% y de un 82% cuando éste era >20% ($p = .0002$). Sin embargo, Kikuchi y col. no encontraron relación entre el volumen tumoral y la SLEB³⁹. Es posible que el volumen tumoral no sea una variable independiente de otros hallazgos patológicos en la pieza de prostatectomía.

2.3. Subtipo histológico

La mayoría de los adenocarcinomas de próstata ($\geq 95\%$) tienen una morfología acinar y los estudios sobre factores pronósticos en general son aplicables a esta categoría. Otros tipos histológicos incluyen el **adenocarcinoma ductal de próstata**, que representa el 1% de los tumores prostáticos y constituye un tumor agresivo, por lo que el panel de consenso del 2005 acordó asignarle el grado de GS 8 (4 + 4), mientras retiene el término de adenocarcinoma ductal para indicar sus características clínicas y patológicas únicas²⁰. Para el caso del **adenocarcinoma mucosecretor**, existe también consenso para clasificar estos tumores como grado de GS 8 (4 + 4). El **adenocarcinoma de células en anillo de sello** es muy poco frecuente y su significado pronóstico es incierto, por lo que se recomienda

que se especifique en el informe anatomo-patológico. Este último tipo histológico debe ser diferenciado de los adenocarcinomas prostáticos acinarres con vacuolas. El **carcinoma de célula pequeña de próstata** constituye <2% de los tumores prostáticos, tiene características únicas desde el punto de vista histológico, inmunohistoquímico, y clínico. Es comparable a su homólogo más común del pulmón y los mejores resultados terapéuticos se consiguen con radioterapia concurrente con quimioterapia. El **carcinoma de tipo transicional** tiene el mismo aspecto morfológico que los tumores uroteliales de origen vesical, por lo que antes de establecer este diagnóstico hay que descartar que se trate de una infiltración prostática secundaria a un tumor vesical o de uretra. El **carcinoma de células escamosas** es extremadamente raro. Los **sarcomas** suponen el 0.3% de los tumores prostáticos y, de ellos, el rabdomiosarcoma es más común en pacientes jóvenes y el leiomiosarcoma en hombres de mayor edad.

2.4. Ploidía

Las células normales tienen un contenido diploide de ADN, el cual puede ser determinado por citometría de flujo. Los tumores de próstata de grado y estadio bajo generalmente son diploides, mientras los de alto grado son más a menudo aneuploides. La mayoría de los estudios informan una menor supervivencia en pacientes con tumores aneuploides.

3. FACTORES CATEGORÍA III

3.1. Invasión perineural

La invasión perineural (IPN) se define por la existencia de células tumorales yuxtapuestas o invadiendo los nervios. Su significado en la actualidad es controvertido. Una revisión sistemática examina la asociación entre IPN y FB⁴⁰. Los autores observaron una considerable variación en el diseño de los estudios y en la forma de informar los resultados, lo que les impidió realizar un metaanálisis para estimar el riesgo asociado a su presencia. El hecho más llamativo en todas las series fue que ningún autor consideró necesaria la presencia de nervios en el material de biopsia como requisito para la inclusión de los pacientes. Existió una marcada variación de la frecuencia con la que se informó de IPN, de 7%42%, siendo mayor en las biopsias revisadas para identificarla. En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, la incidencia de IPN fue más elevada, pero es necesario tener en cuenta que los espacios perineu-

rales son la vía más común de extensión extracapsular de la enfermedad y es posible que una vez esto ocurra, su presencia pierda significado pronóstico. A pesar de estas limitaciones, la mayoría de los estudios (6 de 10 series quirúrgicas, 5 de 8 series de radioterapia y 0 de 3 series de braquiterapia) le atribuyen un significado pronóstico negativo. La presencia de IPN es un hecho común en las piezas de prostatectomía con cáncer y no es predictor de fracaso.

Antes de incluir la presencia de IPN en la práctica clínica, es preciso evaluar su verdadero valor pronóstico en estudios prospectivos diseñados con criterios de calidad.

3.2. Invasión linfovascular

La invasión linfovascular (ILV) se define por la presencia de células tumorales dentro del espacio endotelial vascular o linfático en una muestra con tinción estándar de hematoxilina-eosina.

Es un hallazgo excepcionalmente visto en las muestras por aguja de la próstata, mientras que en las piezas de prostatectomía, su frecuencia varía del 5% al 53%. La presencia de ILV se asocia significativamente a tumores con un mayor pGS y estadio patológico. Su relación con la evolución de la enfermedad no está claramente definida. En un estudio de 412 pacientes sometidos a prostatectomía sin afectación ganglionar, la presencia de ILV tuvo un efecto negativo en la SLEB a 5 años (38% vs. 87%, $p < .001$)⁴¹. En otro estudio perdía su efecto pronóstico al controlar el análisis por los hallazgos patológicos de la pieza de prostatectomía⁴².

En un estudio de 160 pacientes que recibieron RT adyuvante después de cirugía o en caso de FB tras prostatectomía radical, la presencia de ILV se asoció con FB secundario (RR 5.5, $p < .001$) y con el desarrollo de metástasis (RR 28.8, $p < .001$)⁴³.

3.3. Diferenciación neuroendocrina

En tejido prostático benigno y maligno pueden identificarse células neuroendocrinas. La diferenciación neuroendocrina en tumores de próstata se refiere a tres entidades distintas: **1.** el *carcinoma de célula pequeña prostático*, tumores altamente agresivos con una supervivencia media de meses; **2.** los *tumores carcinoides*, muy raros; y **3.** los *adenocarcinomas con diferenciación neuroendocrina*

focal, la cual puede ser marcada en el 10% de ellos. Su significado pronóstico es controvertido, pero existen evidencias que sugieren que estos casos presentan o pueden desarrollar precozmente hormonorresistencia.

3.4. Neovascularización

La densidad microvascular es mayor en el tumor que en el tejido normal adyacente y se incrementa con el aumento del GS. En algunos estudios el índice de la neoangiogénesis es un factor predictivo independiente de un estadio más avanzado y de un peor pronóstico después de cirugía y radioterapia.

3.5. Factores estromales

La alteración en la biología de las células estromales se asocia con progresión del cáncer de próstata. En un estudio el volumen relativo del estroma intratumoral fue un factor predictor de SLEB en pacientes con un GS 7⁴⁴.

3.6. Otros

Factores cariométricos, factores de crecimiento, marcadores de proliferación y apoptosis y marcadores genéticos (alteraciones cromosómicas, genes supresores tumorales, y moléculas de adhesión) han sido estudiados para establecer su relación con el pronóstico del cáncer de próstata.

Factores Pronósticos Relacionados con el Paciente

1. EDAD

La edad como factor pronóstico sigue siendo discutida. Algunos estudios han mostrado mayor agresividad tumoral para los pacientes más ancianos, mientras que otros muestran todo lo contrario, tumores más agresivos en menores de 55 años. Se ha especulado que esto se debe a que los pacientes de edad avanzada son manejados con enfoques terapéuticos menos agresivos y, por tanto, presentan una mayor mortalidad por progresión de la enfermedad.

2. ENFERMEDADES CONCOMITANTES GRAVES

Dada la edad avanzada en la mayoría de los pacientes, las enfermedades

Bibliografía

1. Bostwick D.G.; Grignon D.J; Hammond E.H.: *Prognostic factors in prostate cancer.* College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 124:995-1000; 2000.
2. Thompson IM, Pauker DK, Goodman PJ, et al.: *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < or = 4 ng/ml per millilitre.* N Engl J Med 350:2239-2246; 2004.
3. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM et al.: *Cotemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium.* Urol 58:843-848; 2001.
4. Roehl KM, Han M, Ramos CG, et al.: *Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results.* J urol 172:910-914; 2004.
5. Shypley WU, Thames HD, Sandler HM et al.: *Radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* Jama, 281:1598-1604; 1999.
6. Roach M, Weinberg V, McLaughlin PW, et al.: *Serum prostate-specific antigen and survival after external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate.* Urology 61:730-735; 2003.
7. Shariat SF, Andel-Azic KE, Roehrborn CG et al.: *Pre-operative percent free PSA predicts clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy with total PSA levels below 10 ng/ml.* Eur Urol 49: 293-302; 2006.
8. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, et al.: *Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness.* J Urol 177:505-509; 2007.
9. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. *Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy.* N Engl J Med 351:125-135; 2004.
10. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al. *Pretreatment PSA velocity and the risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy.* JAMA 294:440-447; 2005.
11. Patel DA, Presti JC, McNeal JE, et al: *Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy.* J Clin Oncol 23:6157-6162; 2005.
12. Eggner SE, Roehl KA, Yossepowitch O, et al. *Prediagnosis prostate specific antigen velocity is associated with risk prostate cancer progression following brachytherapy and external beam radiation therapy.* J Urol 176:1399-1403; 2006.

- 13.** D'Amico AV, Moul J, Carroll PR et al. *Surrogate end point for prostate cancer specific mortality in patients with nonmetastatic hormona refractory prostate cancer* Urol 173:1572-1576; 2005.
- 14.** Sengupta S, Myers RP, Slezak JM et al. *Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy*. J Urol 174:2191-2196; 2006.
- 15.** Zhou P, Chen MH, McLeod D, et al: *Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy*. J Clin Oncol 23:6992-6998; 2005.
- 16.** Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA et al: *Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy*. JAMA 294:433-439; 2005.
- 17.** Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, et al: *Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer*. J Clin Oncol 23:826-831; 2005.
- 18.** Shulman MJ, Benaim EA. *The natural history of androgen independent prostate cancer*. J Urol 172:141-145; 2004.
- 19.** Ray ME, Thames HD, Levy LB, et al: *PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64:1140-1150; 2006.
- 20.** Epstein, J.L.; Allsbrook, W.C.; Amin, M.B.; et al.: *Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathologic (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of prostatic carcinoma*. Am J Surg Pathol. 29: 1228-1242; 2005.
- 21.** Van Oort, I.M.; Schout, B.M.; Kiemeney, L.A.; et al.: *Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer?* Eur Urol, 48: 572-576; 2005.
- 22.** Pan CC, Potter SR, Partin AW et al.: *The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system*. Am J Surg Pathol. 24:563-569; 2000.
- 23.** King CR, McNeal JE, Gill H et al.: *Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: Implications for radiotherapy patients*. Int Radiat Oncol Biol Phys 59:386-391; 2004.
- 24.** Tollefson, M.K.; Leibovich, B.C.; Slezak, J.M.; et al.: *Long-term prognostic significance of primary Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate cancer: impact on prostate cancer specific survival*. J Urol, 175: 547-551 2006.

- 25.** Anderson PR, Hanlon AL, Horwitz E, et al.: *Outcome and predictive factors for patients with Gleason score 7 prostate carcinoma treated with three-dimensional conformal external beam radiation therapy*. Cancer 89:2565-2569; 2000.
- 26.** D'Ambrosio DJ, Hanlon AL, Al-Saleem T et al.: *The proportion of prostate biopsy tissue with Gleason pattern 4 or 5 predicts for biochemical and clinical outcome after radiotherapy for prostate cancer*. Int Radiat Oncol Biol Phys 67:1082-1087; 2007.
- 27.** Albertsen Hanley JA, Gleason DF, et al.: *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. JAMA 280:975-980; 1998.
- 28.** Sweat SD, Bergstrahl EJ, Slezak J, et al.: *Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate Adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age*. J Urol. 168(2):525-529; 2002.
- 29.** D'Amico AV, Gote K, Lofredo M et al.: *Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure*. J Urol 169:1320-1324; 2004:
- 30.** Carroll PR, Lee KL, Fuks ZY et al. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 6th edition: 1418-1479; 2001.
- 31.** Roach M, Miljenko L, Pilepich MV et al.: *Long-term survival after radiotherapy alone: Radiation Therapy Oncology Group prostate cancer trials*. J. Urol 161:864-868; 1999.
- 32.** Kupelian, P.A.; Elshaikh, M.; Reddy, C.A.; et al.: *Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy*. J Clin Oncol, 20: 3376-3385; 2002.
- 33.** Kernek, K.M.; Koch, M.O.; Daggy, J.K.; et al.: *The presence of benign prostatic glandular tissue at surgical margins does not predict PSA recurrence*. J Clin Pathol, 58: 725-728; 2005.
- 34.** Karakiewicz, P.I.; Eastham, J.A.; Graefen, M.; et al.: *Prognostic impact of positive surgical margins in surgical treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients*. Urology, 66: 1245-1250; 2005.
- 35.** D'Amico AV, Whittington, Malkowicz et al. *Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer*. J Clin Oncol 18:1164-1172; 2000.
- 36.** D'Amico AV, Schultz D, Sylver B. *The clinical utility of the positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer*. I Int J Radiat Oncol Biol Phys, 49: 679-684;

2001.

- 37.** Merrick, G.S.; Butler, W.M.; Wallner, K.E.; et al.: *Prognostic significance of percent positive biopsies in clinically organ-confined prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external-beam radiation.* Cancer J, 10: 54-60; 2004.
- 38.** Ramos CG, Roehl KA, Antenor JA et al.: *Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically organ confined prostate cancer.* J Urol 172:137-140; 2004.
- 39.** Kikuchi E, Scardino PT, Wheler TM et al.: *Is tumour volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer?* J Urol 172:508-511; 2004.
- 40.** Harnden P, Shelley MD, Clements H et al.: *The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies.* Cancer 109:13-24; 2007.
- 41.** May M, Kaufmann MM, Hammermann F, et al.: *Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens.* BJU Int 99: 539; 2007.
- 42.** Loeb S, Roehl KA, Yu X et al.: *Lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens: prediction of adverse pathologic features and biochemical progression.* Urology 68:99-103; 2006.
- 43.** Brooks, J.P.; Albert, P.S.; O'Connell, J.; et al.: *Lymphovascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated with radiotherapy after radical prostatectomy.* Cancer, 106: 1521-1526; 2006.
- 44.** Ayala, G.; Tuxhorn, J.A.; Wheeler, T.M.; et al.: *Reactive stroma as a predictor of biochemical-free recurrence in prostate cancer.* Clin Cancer Res, 9: 4792-4801; 2003.
- 45.** Wright M, Chang S, Schatzkin A et al.: *Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incident and mortality.* Cancer 109:675-84; 2007.
- 46.** Jani A, Gratzle J: *Analysis of impact of age and race on biochemical control after radiotherapy in different prostate cancer settings.* Urology 66:124-129; 2005.

capítulo

A large, light green, semi-transparent number '5' is centered on the page. It has a thick outline and a smaller, darker green '5' nested inside it.

Diagnóstico de extensión en el cáncer de próstata

Macarena Ramos de Campos

Servicio de Urología

CHGUV - VALENCIA

Vicente Belloch Ugarte

I+D+i

ERESA - VALENCIA

Pablo Sopena Morales

Medicina Nuclear

H.U. Dr. Peset - VALENCIA

CONTENIDO

- Introducción General • Ecografía en el estudio del cáncer de próstata (Ramos de Campos) • RNM y TAC en el cáncer de próstata (Belloch Ugarte) • Medicina nuclear en el cáncer de próstata (Sopena Morales)

El objetivo principal del diagnóstico por imagen del cáncer de próstata es, en la actualidad, aumentar su precisión en la caracterización de la enfermedad, mediante la síntesis de datos anatómicos, funcionales y de imagen molecular. Probablemente el perfeccionamiento de esta síntesis va a extenderse durante la próxima década.

Hoy en día no hay consenso en cuanto a qué técnica de diagnóstico por imagen debe emplearse para evaluar inicialmente el cáncer de próstata.

La ecografía se utiliza principalmente como guía para la biopsia y para la colocación de las semillas para braquiterapia.

La Resonancia Magnética (RM) es de ayuda para evaluar la extensión tumoral local, y la RM espectroscópica puede mejorar esta evaluación y a la vez aportar información sobre la agresividad biológica del tumor. Los estudios preliminares de RM con contraste órgano-específico ferromagnético han revelado resultados muy prometedores, mostrando alta sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad ganglionar metastásica, aunque todavía no se han establecido guías sobre su aplicación clínica, y el empleo de este contraste queda todavía restringido a estudios de investigación.

El análisis de la angiogénesis tumoral, tanto para la detección primaria de cáncer, como para la detección de su recidiva o progresión, puede abordarse mediante RM o con TAC.

La existencia de una mejor resolución temporal y espacial, así como la capacidad de analizar un mayor volumen de órgano, y la ausencia de efectos derivados de la irradiación, son parámetros favorables para el empleo de la RM, aunque la TAC muestra un análisis farmacocinético del contraste más robusto, así como ausencia de fenómenos de distorsión geométrica, siendo este último un factor que puede dificultar si no imposibilitar aplicar los datos de RM para análisis dosimétrico en radioterapia.

La TAC morfológica convencional debería reservarse para la evaluación de enfermedad avanzada. El empleo combinado de tomografía por emisión de positrones (PET) con la TAC (PET-TAC) es muy limitado para la detección de enfermedad primaria, pero está ganando aceptación en el seguimiento del tratamiento del cáncer de próstata.

Ya se dispone de guías clínicas de medicina basada en la evidencia para la detección de mediante imagen de enfermedad a distancia del cáncer de próstata. Cuando hay sospecha de enfermedad metastásica ósea y ganglionar, el rastreo óseo isotópico y la TAC complementan los datos provenientes de la evaluación clínica y analítica. Existen guías que establecen la indicación de realizar rastreo óseo isotópico (si el PSA >10 ng/mL) y TAC (si el PSA >20 ng/mL).

Este capítulo presenta, desde una perspectiva de multimodalidad, el uso que los autores consideran como óptimo de las técnicas de diagnóstico por imagen en el cáncer de próstata, en sus vertientes de detección, estudio de extensión, planificación del tratamiento y seguimiento.

Ecografía en el Estudio del Cáncer de Próstata

En 1917 se construyó el primer dispositivo de ecolocalización basado en el efecto piezoelectrónico, es decir, capaz de generar ultrasonidos u ondas sonoras de más de 20 KHz, que escapan a la audición humana. Dicho efecto se basa en la capacidad de deformación mecánica tras ser estimulado con un breve impulso eléctrico ($1\ \mu s$) que presentan algunos crista-

les naturales y cerámicas sintéticas, lo que permite la transmisión de estas oscilaciones al contacto con el medio adecuado.

En el cuerpo humano las ondas acústicas se transmiten hasta alcanzar el límite entre dos tejidos con características acústicas diferentes (impedancia acústica), en este momento parte de dichas ondas se refleja y el resto continúa su progresión. Las ondas reflejadas que alcanzan el transductor se convierten entonces en una señal electrónica, y tras ampliarlas y demodularlas, se muestran en un monitor en forma de imagen en escala de grises (generalmente 256 niveles de grises). Surge así la ecografía o ultrasonografía como técnica de imagen en el estudio del cuerpo humano, sin embargo, su uso clínico se inicia en los años setenta, convirtiéndose en la actualidad en una herramienta imprescindible en la práctica clínica, especialmente en el terreno del cáncer prostático.

ECOGRAFÍA PROSTÁTICA TRANSRECTAL

El estudio de la glándula prostática puede realizarse desde diferentes accesos, tales como el abdominal, el transperineal, el transuretral o el transrectal. Sin embargo, es el acceso transrectal el más empleado en el estudio del cáncer prostático, ya que facilita una imagen global glandular y seminal, así como un estudio de la estructura zonal, de gran resolución, indicando alternativamente la ecografía transperineal tan sólo en aquellos pacientes con patología anorrectal que contraindique la exploración transrectal.

Técnica de la exploración ecográfica transrectal

Para la realización de la ecografía transrectal es aconsejable la preparación previa del paciente con la administración de enemas de limpieza, con el fin de evitar las interfases generadas por la interposición de las heces entre el transductor y la pared rectal. Es aconsejable que el paciente mantenga una repleción vesical de al menos 100 ml, lo que permitirá valorar mejor las estructuras vesicales y retrovesicales. Tras esta preparación, se coloca al paciente en posición de decúbito lateral izquierdo con genuflexión bilateral forzada, si bien, la mayoría de urólogos prefieren la posición de litotomía, por permitir un mejor tacto rectal.

Antes de iniciar la exploración, es básica la realización de un tacto rec-

tal exhaustivo que permita identificar posibles patologías anorrectales que contraindiquen la prueba, detectar nodulaciones o zonas de induración sugestivas de ser neoformaciones prostáticas que nos orientarán en la exploración, y además, realizar una dilatación inicial esfinteriana que aumentará la colaboración del paciente.

Es fundamental mantener una rutina de exploración, que dependerá de cada explorador. Básicamente, debe revisarse en toda su extensión la próstata en eje transversal y sagital, poniendo especial atención en la zona periférica por ser el lugar más frecuente de ubicación de las neoformaciones. Igualmente debe ser explorada la base vesical, el área trapezoidal y las vesículas seminales, éstas generalmente en eje transversal. Finalmente, se procede a la medición de los diámetros prostáticos en orden transversal, coronal y sagital, en su máxima longitud, para realizar el cálculo del volumen prostático. Para dicho cálculo, suele emplearse la fórmula de Monseur en la práctica clínica, de forma que en próstatas de más de 60 cc el volumen es igual a $(D_1 \times D_2 \times D_3)/2$, y para aquellas de menos de 60 cc sería igual a $(D_1 \times D_2 \times D_3)/3$ (siendo D_1 el diámetro transversal, D_2 el coronal y D_3 el sagital).

Ecoanatomía de la próstata normal

Ubicada en la pelvis verdadera, ecográficamente la próstata normal es una estructura de 15 a 20 cc, de morfología más o menos triangular en su sección transversal, mientras que en su corte longitudinal tiene forma ovalada y alargada, más estrecha en el ápex o porción distal que en la base. Se relaciona en su cara anterior con la sínfisis del pubis, en su vertiente posterior con el recto, su base o porción más craneal es contigua a la vejiga, quedando el ápex apoyado en el diafragma urogenital y lateralmente se relaciona a nivel craneal con las vesículas seminales y caudalmente con la porción anterior del músculo elevador del ano.

Atendiendo a criterios embriológicos, anatómicos y quirúrgicos, se han realizado múltiples divisiones zonales prostáticas, siendo actualmente la más empleada el sistema de zonas de McNeal, basado en extensiones histológicas y observaciones anatómicas del adulto. De esta forma McNeal diferencia tres zonas prostáticas: central, transicional y periférica, que además muestran distinta apariencia en el estudio ecográfico.

El patrón ecográfico de cada zona prostática va a depender de la can-

tidad de interfases estroma-glándula que existan en dicho tejido. Así, la zona periférica (ZP), localizada en la porción posterior, lateral y apical prostática, presenta gran cantidad de glándulas de pequeño tamaño, que junto a la laxitud de su estroma, hace que presente una reflectividad media, definida como isoecoica, y que se considera patrón de referencia. La zona central (ZC), que ocupa la base glandular y rodea los conductos eyaculadores, presenta glándulas de mayor tamaño y estroma más denso, pero además, muestra una mayor tendencia a la atrofia glandular, y por consiguiente, aparece como una zona hipoeocoica por tener una relación estroma-glándula aumentado. La ZC se caracteriza por la frecuente presencia de los cuerpos amiláceos, que posteriormente se calcifican por depósitos de hidroxiapatita, estos elementos se traducen en imágenes intensamente hiperecoicas que dejan muchas veces sombra posterior. La zona transicional (ZT), que rodea la uretra proximal, se caracteriza por una baja relación estroma-glándula por lo que se muestra con un patrón hipoeocoico en relación a la ZC y la ZP, siendo muchas veces muy difícil de diferenciar de la ZC.

Otras estructuras de gran interés en el estudio ecográfico prostático son la cápsula verdadera, que rodea toda la glándula, y la quirúrgica, que separa la ZT y la ZC, ambas de similar apariencia, a modo de halo hipoeocoico de gran fineza, siendo en algunas zonas imposible de detectar. La uretra prostática no suele ser identificable en el estudio ecográfico, apreciándose solamente ante calcificaciones de la mucosa o ectasia en pacientes con cirugía prostática previa. El área trapezoidal, ubicada entre ápex prostático, recto y músculo rectouretral, es una zona grasa e hiperecoica de obligada exploración por el alto riesgo de diseminación tumoral a este nivel debido a la falta de cápsula verdadera del ápex. Similar apariencia por su ocupación grasa presenta el espacio extraprostático invaginado, zona de entrada de los conductos eyaculadores y de alto riesgo de diseminación tumoral hacia vesículas seminales.

Finalmente, en los cortes transversales podemos observar las vesículas seminales, caracterizadas por mostrarse como estructuras hipoecoicas elongadas, en ocasiones multitabicadas y de morfología sacular, ubicadas lateralmente y relacionadas con el recto, vejiga y base prostática. Medialmente y ligeramente anterior a ésta, se puede apreciar la existencia de dos estructuras ovales de la misma ecogenicidad que las vesículas

seminales y que corresponden a las ampollas deferenciales. Las vesículas son de forma y tamaño variable, pero en condiciones normales deben mostrarse simétricas y de contenido homogéneo. La entrada de las vesículas seminales en la próstata, o conductos eyaculadores, acontece generalmente a nivel de la ZC, este punto de entrada se traduce ecográficamente como una línea hipoeocoica que no debe confundirse con un nódulo tumoral.

Diagnóstico del cáncer prostático con ecografía transrectal

Cuanto más alto es el grado tumoral, más afectada está la estructura tisular prostática, por lo que disminuyen las interfases estroma-acini, por este motivo el cáncer de próstata se presenta con más frecuencia como un nódulo hipoeocoico con respecto al resto de la glándula prostática, hasta en el 59-76% de casos. Estos nódulos hipoeocoicos se muestran heterogéneos y generalmente de contornos irregulares, resultando mucho más fáciles de localizar en ZP, por el contraste de ecogenicidad, mientras que en ZT y ZC, la abundancia de quistes, calcificaciones y cuerpos amiláceos los hace más difíciles de detectar.

En la actualidad, los nódulos isoecoicos representan el 25-30% de los cánceres de próstata, no diferenciándose ecográficamente del resto de la ZP. En muchos casos, el nódulo tumoral no se diferencia del resto del tejido prostático, localizándolo por signos indirectos como la asimetría de las ZP, deformidades del contorno prostático, ecograma abigarrado y distorsión o desaparición de la anatomía interna de la glándula.

Mucho menos frecuente es la presentación del cáncer de próstata como un nódulo hiperecoico, algo que acontece en el 1-2% de tumores prostáticos. Suele tratarse de tumores de alto grado de malignidad y volumen, que crecen rápidamente produciéndose una necrosis central o comedonecrosis, dejando una cavidad central llena de detritus que sufrirá posteriormente un proceso de calcificación distrófica.

La ecografía transrectal, si bien es de gran utilidad a la hora de dirigir las biopsias prostáticas o la colocación de las semillas de braquiterapia, se muestra muy limitada en la detección del tumor prostático, así como en la determinación del volumen tumoral. El empleo de transductores de mayor frecuencia (hasta 7.5 y 10 MHz) parecen no haber podido

superar la elevada tasa de indetección que supera en muchos casos el 50%. La causa parece radicar en la enorme similitud ecogénica del tejido tumoral bien diferenciado con respecto al sano, detectando, ante todo, las zonas indiferenciadas o con áreas de necrosis. Esta alta tasa de indetección también afectará la capacidad de la prueba en la estadificación local condicionando aquellos signos indirectos basados en la localización previa de una lesión neoformativa¹.

Determinación del estadio local del cáncer de próstata con ecografía transrectal

El conocimiento lo más exacto posible de la extensión del cáncer de próstata es esencial para indicar el tratamiento más apropiado, de forma que el estudio de la posible afectación de vesículas seminales o de la cápsula prostática es fundamental, permitiendo discriminar entre casos confinados a la glándula y localmente diseminados.

Aunque no existe en general consenso en los criterios ecográficos diagnósticos de extensión local, la afectación de la cápsula prostática se debe sospechar ante la presencia de determinados signos, tales como la presencia de una deformidad, irregularidad o interrupción de la banda hiperecoica que rodea la próstata, o la aparición de prolongaciones digitiformes hipoecoicas sin solución de continuidad con un nódulo hipoecoico que penetran en la banda hiperecoica de la glándula, o la visualización de una deformidad del contorno glandular en su porción postero-lateral comprimiendo la pared rectal, o la sustitución total o parcial de la grasa en la zona trapezoidal, típicamente hiperecoica, por una masa hipoecoica, así como ante la existencia de una masa hipoecoica con amplia zona de contacto con la banda hipoecoica que representa la cápsula prostática, y también, en ocasiones, lo que alcanzamos a apreciar es un área irregular y mamelonada entre la pared posterior de la vejiga, la próstata y las vesículas seminales, sugestivo de una masiva invasión del suelo vesical (figura 1).

En la actualidad, con la ecografía transrectal prostática se alcanza una sensibilidad para la detección de extensión extracapsular que oscila entre el 50 y el 63%, con una especificidad comprendida entre el 76 y el 90%, así como un valor predictivo positivo del 55 al 94%, según los diferentes autores.

El hecho de que algunos autores alcancen baja rentabilidad con esta

prueba en la detección de la afectación de la cápsula prostática, les ha llevado a tener en cuenta otras variables tales como el PSA, el grado de Gleason y el tacto rectal, con los que se establecen la probabilidad de dicha afectación.



Figura 1- Imagen de ecografía transrectal en sección transversal, donde se aprecia tumor isoeocoico en tercio medio del lóbulo izquierdo, zona periférica, con prolongaciones digitiformes que alcanzan el ecograma capsular, sugestiva de extensión extracapsular.

De entre los signos ecográficos descritos para sospechar la invasión seminal se encuentran: la asimetría entre las vesículas seminales, generalmente por dilatación manifiesta de una de ellas; el desplazamiento anterior de más de 1 cm de una de las vesículas seminales con respecto a la pared rectal; el hallazgo de una imagen hiperecogénica en el interior de una vesícula seminal; y la existencia de una lesión hipoecoica, sugestiva de tumor, en la base de la próstata, adyacente a la vesícula seminal (figura 2).



Figura 2- Imagen de ecografía transrectal en sección sagital, donde se aprecia tumor hipoecoico en base del lóbulo izquierdo, adyacente al eyaculador homolateral, sugestiva de posible invasión seminal izquierda.

La combinación de dos o más de estos signos, aumenta la probabilidad de que exista invasión de las vesículas seminales. La sensibilidad de la ecografía transrectal en el diagnóstico de invasión seminal, con transductores de alta frecuencia, varía entre el 20 y 90%, según diferentes series publicadas, y muestra una especificidad entre el 76 y 100%, con un valor predictivo positivo entre el 24 y 100%. Esta gran diferencia de resultados puede deberse a la gran disparidad de criterios ecográficos para definir la invasión seminal, pero también, a la gran variante de normalidades anatómicas de las vesículas, a los cambios seminales secundarios al crecimiento prostático por hiperplasia prostática benigna y a la imposibilidad de detección de la invasión seminal microscópica¹.

NUEVAS TÉCNICAS APLICADAS A LA ECOGRAFÍA PROSTÁTICA

En la actualidad están surgiendo nuevas técnicas en el campo de la ecografía que podrían jugar un papel importante en el futuro, aunque muchas quedan muy lejos de su uso rutinario por la mayoría de centros hospitalarios. Este es el caso de la ecografía Doppler color, capaz de detectar los focos de angiogénesis necesarios para el crecimiento tumoral, por tanto, de estudiar la densidad de los microvasos (microvessel density, MVD), que es supuestamente superior en el tejido maligno. Los trabajos de estadificación con la ecografía Doppler parecen demostrar una mejora del valor predictivo positivo con respecto a la ecografía transrectal convencional, sin embargo, su sensibilidad es muy baja, estando limitada por la escasa vascularización del cáncer prostático, siendo especialmente útil en la identificación de áreas con un grado de Gleason elevado².

Las reconstrucciones tridimensionales de la imagen se inician con la realización de una ecografía transrectal convencional bidimensional de alta resolución (7,5-10 MHz), que tras un tiempo medio de 45 minutos, es reconstruida por el *software* del aparato de forma que permite obtener una imagen tridimensional prostática y realizar cortes en cualquier plano y orientación, así como rotar la imagen hacia cualquier ángulo. Los estudios preliminares en este terreno parecen ofrecer una mejor estadificación local del cáncer prostático que la ecografía bidimensional, ya que incrementa la información anatómica prostática sobre todo en el plano coronal. Sin embargo, la técnica se encuentra condicionada por depender toda su información de la ecografía convencional practicada en

un inicio, y por tanto, de heredar sus mismas limitaciones³.

El empleo de medios de contraste ecográfico de microburbujas, del tipo Sonazoid, se han introducido recientemente en el estudio del cáncer prostático, demostrando una mejora de la sensibilidad de la ecografía en la detección de los tumores periféricos, detectando las zonas con mayor MVD que suelen correlacionarse con grados de Gleason más elevados. Sin embargo, no consigue incrementar el diagnóstico de tumor prostático en las zonas centrales de la glándula, debido a la presencia habitual de hiperplasia prostática benigna de gran heterogeneidad tisular⁴.

Con intención de incrementar la detección del tumor, ha surgido recientemente la elastografía. La técnica consiste en el registro de los ecos antes y después de la compresión prostática con el trasductor transrectal de alta frecuencia, generándose por computadora el elastograma o imagen que representa la diferente distribución espacial del desplazamiento del tejido comprimido. La superposición del elastograma y la imagen ecográfica convencional permiten alcanzar tasas de precisión diagnóstica de las neoformaciones del 93%, sin embargo, es una técnica incipiente, y son precisos estudios futuros con amplias series que determinen su superioridad con respecto a otras técnicas de imagen⁵.

Bibliografía

- 1.** Herranz AF, Diez Cordero JM, Verdú TF, Lledó GE, Jara RJ, González CF y col. [Effectiveness of transrectal ultrasonography in local staging of prostatic cancer]. Actas Urol Esp 1997; 21(6):590-597.
- 2.** Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, Nazarian LN, O'Kane P, Gomella LG. Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection. Radiology 2002; 225(1):71-77.
- 3.** Hamper UM, Trapanotto V, DeJong MR, Sheth S, Caskey CI. Three-dimensional US of the prostate: early experience. Radiology 1999; 212(3):719-723.
- 4.** Trabulsi EJ, Merriam WG, Gomella LG. New imaging techniques in prostate cancer. Curr Urol Rep 2006; 7(3):175-180.
- 5.** Miyanaga N, Akaza H, Yamakawa M, Oikawa T, Sekido N, Hinotsu S y col. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate cancer: a preliminary report. Int J Urol 2006; 13(12):1514-1518.

RNM y TAC en el Cáncer de Próstata

RM EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

En la actualidad, la Resonancia Magnética (RM) aporta de forma incruenta información sobre las características anatómicas y biológicas del cáncer de próstata, de forma que en la práctica clínica puede ejercer un papel importante en la detección, localización y estudio de extensión del cáncer de próstata, así como ser de ayuda para seleccionar y planificar el tratamiento.

El cáncer de próstata puede ser evaluado por las siguientes técnicas de RM:

- Estudio morfológico
- Estudio espectroscópico
- Estudio de la angiogénesis tumoral mediante evaluación de la perfusión.

RM morfológica en el cáncer de próstata

La RM es útil para estudiar el cáncer de próstata teniendo en cuenta:

A.- La intensidad de campo. Se recomienda realizar los estudios de RM morfológica de próstata en equipos con imanes con intensidad de campo de 1,5 T ó superior.

B.- El tiempo transcurrido desde la biopsia. Se recomienda que transcurran de 4 a 6 semanas desde que se realizó la biopsia, con la finalidad de evitar falsas imágenes de patología tumoral producidas por hematomas posbiopsia¹.

C.- La tecnología disponible en cuanto a bobinas y sistemas de reconstrucción de imagen. La mayoría de la bibliografía aconseja el empleo de bobinas endorrectales para el estudio de la próstata². Sin embargo, en la práctica debe tenerse en cuenta que un estudio completo de RM morfológica, espectroscópica y de perfusión de la próstata en un equipo en "estado del arte" puede durar 1 hora aproximadamente, de manera que la bobina puede condicionar artefactos por movimiento debidos a contracción espasmódica del recto (y que pueden hacer aconsejable adminis-

trar buscapina), protestas y falta de colaboración por parte del paciente, así como edema de la mucosa rectal, que en casos extremos puede incluso llegar a producir perforación del recto. En la actualidad, y si se dispone de avances tales como las bobinas de superficie multicanal, y los sistemas de reconstrucción de imagen en paralelo, se obtienen imágenes con una calidad suficiente, pudiéndose obviar la necesidad de bobinas endocavitarias.

El protocolo habitual que se realiza en un estudio morfológico de próstata se compone de:

- **Secuencias que revisan toda la pelvis:** T1 y T2, con la finalidad de detectar sangrado intraprostático (T1), adenopatías, y otra patología pélvica intercurrente.
- **Secuencias que revisan la próstata:** T2 de alta resolución con cortes finos (planos transversales, sagitales y coronales)
- **Secuencias tardías tras la administración de contraste paramagnético (T1 con supresión grasa).**

Para la evaluación de la próstata es imprescindible recordar su anatomía, que se compone de 3 estructuras:

- **Elementos glandulares**, que a su vez se subdivide en:
 - Componentes internos:** tejido glandular periuiretral (menos del 1%) y zona transicional (aproximadamente el 5%), aumentando con la edad.
 - Componentes externos:** zonas central (25%) y periférica (70%).
- **Elementos no glandulares:** Uretra prostática y banda anterior fibromuscular.
- **Plexo neurovascular**

Las zonas prostáticas no tienen una definición histológica, radicando el interés de esta clasificación en que la patología prostática tiene una distribución "zonal", de manera que el adenocarcinoma de próstata asienta, en la zona periférica en el 70% de los casos, en la zona transicional en el 20%, y en la zona central en el 10%, y la hiperplasia prostática benigna (HPB) asienta en la zona transicional.

La zona periférica de la próstata se caracteriza por mostrarse hiperintensa en T2, a diferencia del cáncer, que se muestra hipointenso, atribuyéndose dicha hipointensidad a su componente desmoplásico. Debe tenerse en consideración que son causas de falsos positivos porque también se muestran hipointensos en T2, la hemorragia, la prostatitis, la HPB, y los cambios postratamiento (hormonoterapia, radioterapia).

La RM morfológica tiene datos mucho menos precisos para el diagnóstico de cáncer en zona central o transicional, puesto que la HPB muestra también áreas de hipointensidad. Recientemente se han propuesto los siguientes criterios morfológicos para intentar establecer el diagnóstico de cáncer en zona central o transicional³: Lesión homogéneamente hipointensa en T2, ó de contornos mal definidos, ó con ausencia de cápsula, ó de morfología lenticular ó con invasión de la banda fibromuscular anterior fibromuscular.

En el tratamiento del cáncer de próstata, es de suma importancia determinar si existen signos de extensión tumoral por contigüidad extraprostática, es decir, invasión transcapsular ó de las vesículas seminales.

Son criterios de invasión transcapsular:

- Asimetría del plexo neurovascular.
- Englobamiento del plexo neurovascular.
- Angulación de los contornos.
- Irregularidad, espiculación en los márgenes.
- Obliteración del ángulo recto-prostático.

Son criterios de invasión de las vesículas seminales:

- Hipointensidad focal en T2 en las vesículas seminales.
- Aumento de tamaño de la vesícula seminal y tumoración hipointensa en T2.
- Continuidad entre base y superficie inferior de la vesícula seminal.
- Dilatación del conducto eyaculador y vesícula seminal hipointensa en T2.

La RM continúa aportando resultados discretos en la detección de adenopatías, puesto que sigue basándose en el diámetro mayor del ganglio

en el plano en donde se muestra de menor tamaño, de forma que se considera adenopatía significativa si mide más de 1 cm, pudiéndose también considerar significativos cuando hay múltiples ganglios, aunque su diámetro mayor sea menor de 1 cm. Estos resultados discretos pueden modificarse sustancialmente cuando pueda aplicarse un contraste ferromagnético linfotrópico que en estudios preliminares se ha mostrado prometedor⁴.

RM espectroscópica en el cáncer de próstata

Con la introducción de secuencias 3D espectroscópica, se ha conseguido obtener voxels con capacidad de discriminación de 0,24 ml, aspecto que ha introducido a la RM espectroscópica como una herramienta significativa para el diagnóstico de pequeñas lesiones neoplásicas de la próstata.

A intensidades de campo de aplicación clínica práctica (1.5 - 3 T), los metabolitos que se evalúan son el citrato (Ci), la colina (Cho) y la creatina (Cr).

De manera muy resumida, puede diferenciarse las áreas prostáticas sanas o con HPB respecto de las áreas con cáncer porque las primeras presentan un metabolismo productor de citrato, de forma que al realizar un estudio espectroscópico presentarán valores elevados de citrato (Ci), a diferencia de las áreas con cáncer, que presentan un metabolismo oxidativo del citrato, y presentan valores bajos o nulos del metabolito citrato (Ci). Las áreas con cáncer, al presentar un mayor índice de mitosis y de recambio de membrana plasmática presentan una marcada elevación del metabolito colina (Cho). Las áreas con HPB pueden presentar también elevaciones del metabolito colina (Cho), aunque de mucha menor magnitud que en las áreas con cáncer.

Dado que se emplean técnicas 3D CSI de espectroscopia, con saturaciones incompletas del agua, y estimaciones superpuestas entre los metabolitos colina (Cho) y creatina (Cr), la relación que se emplea para diferenciar las áreas sanas o con B es (Cho+Cr)/Ci.

Pese a no existir consenso entre los autores y grupos de trabajo⁵, y con la recomendación de que en la práctica clínica sería ideal disponer de una base de datos propia adaptada al equipo de RM que se disponga sobre población sana, con HPB y con cáncer, los valores de la relación antes descrita se consideran como (siendo DE desviación Estándar y SNR relación señal-ruido):

-**Normal** ($\text{Cho}+\text{Cr}/\text{Ci} \leq 2$ DE $\sim 0,7$)

-**Sospechoso** ($\text{Cho}+\text{Cr}/\text{Ci} \geq 2$ DE)

-**Alta Sospecha** ($\text{Cho}+\text{Cr}/\text{Ci} \geq 3$ DE, y a mayor elevación, mayor Gleason)

-**No Diagnóstico:**

 No Metabolitos SNR > 5

 1 Metabolito. Otros Metabolitos sin diferencias por efecto del ruido.

Son indicaciones de la espectroscopia de próstata⁶:

- Posibilidad de cáncer en zona transicional (sospecha clínica o analítica de cáncer con biopsia negativa)

- Detección de tumor persistente tras hormonoterapia, radioterapia ("escape" o ausencia de respuesta): en este contexto es típico que el tratamiento haya condicionado cambios fibróticos que hacen que la próstata se muestre difusamente hipointensa en T2, y los signos morfológicos típicos carezcan de utilidad.

Debe tenerse en cuenta que son causa de elevación del cociente ($\text{Cho}+\text{Cr}/\text{Ci}$, y por tanto potencial fuente de falsos positivos⁷):

- Prostatitis

- Hemorragia Posbiopsia,

- Tejido prostático normal de:

 -Zona Transicional

 -Área Periuretral

RM perfusión: estudio de la angiogénesis tumoral

El estudio de la farmacocinética de los contrastes radiológicos permite extrapolar datos que nos informan acerca de la angiogénesis de los tumores malignos. Esto es especialmente notorio en el cáncer de próstata, dada la alta dependencia de este tumor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el cual requiere estímulo androgénico continuo (una de las bases en las que se fundamenta la hormonoterapia antiandrogénica), existiendo de hecho una asociación entre la densidad microvascular y la escala de Gleason.

Aunque se pueden aplicar modelos de análisis de perfusión basados en

secuencias T1 ó T2, se considera que el análisis de perfusión basado en el primer paso del contraste en secuencias potenciadas en T1 presenta un balance más equilibrado entre resolución espacial (relación señal-ruido muy alta) y temporal (ventana de resolución temporal de 2 a 25 s), pudiéndose utilizar como método de cuantificación el farmacocinético general⁸.

Es característico de los procesos neoplásicos el mostrar en un estudio dinámico una marcada avidez en la captación de contraste en las fases iniciales que disminuye en las adquisiciones intermedias, pudiendo permanecer estable o volver a incrementarse en las fases tardías, a diferencia de los procesos con baja agresividad biológica, en donde se produce una progresiva y continuada elevación en la captación de contraste, la cual no es ávida en las fases iniciales⁹.

Este comportamiento de los procesos neoplásicos se atribuye tanto a un aumento del volumen sanguíneo como a una recirculación anómala del contraste por el tejido tumoral, considerándose que el factor subyacente es el aumento de la permeabilidad de los capilares tumorales a las proteínas plasmáticas. Se considera que con la introducción de agentes de contraste macromoleculares se aumentará la especificidad de la RM perfusión para la evaluación de la angiogénesis en contextos clínicos¹⁰.

Son aplicaciones de la RM perfusión en el estudio del cáncer de próstata⁸:

- Mejorar la detección de tumor en zona periférica (caracterización de lesiones hipointensas en T2, y de lesiones sin alteración de señal en T2).
- Parámetro cualitativo: amplitud del realce inicial (mayor en tumores)
- Detección de tumor persistente tras tratamiento (hormonoterapia, radioterapia)
- Potencial uso para evaluación precoz de respuesta a hormonoterapia con parámetros cuantitativos.

Son limitaciones de la RM perfusión en el estudio del cáncer de próstata⁸:

- No diferencia la HPB del carcinoma en las zonas transicional ni central.
- Su capacidad de discriminación respecto de la prostatitis es desconocida, lo cual hace que la prostatitis sea un potencial falso positivo.
- Las imágenes paramétricas que se obtienen no guardan relación con el índice de Gleason.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC) EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Aunque la TAC continua empleándose ampliamente para pacientes al inicio del diagnóstico de cancer de próstata, esta técnica no tiene ningún papel práctico en la detección ni en el estudio de extensión local de esta enfermedad.

En la TAC, es pobre la identificación y separación de la próstata respecto del músculo elevador del ano, y, salvo que se utilizan los equipos de adquisición multicorte más avanzados, se representa muy escasamente la anatomía intrazonal de la próstata.

La aplicación principal de la TAC en el estudio de extensión local del cáncer de próstata es el estudio de extensión ganglionar, para lo cual se encuentra muy limitado.

La invasión ganglionar está ligada a factores como el PSA, el Gleason y el estadio de la enfermedad, por lo que siguiendo la fórmula de Roach¹¹, que predice el riesgo de invasión ganglionar, se debería valorar los ganglios pélvicos con la TAC en caso de PSA mayor de 20 ng/ml, Gleason mayor de 6 ó cuando el estadio clínico es T3 ó mayor.

La sensibilidad general de la TAC para detectar metástasis ganglionares es del 36%¹², aunque hay estudios que mencionan una sensibilidad del 78% y una especificidad del 97%¹³. Por tanto, estaría recomendado su utilización para la estadificación del cáncer de próstata en el grupo de pacientes de alto riesgo, que son los que tienen mayor probabilidad de invasión ganglionar, fuera de este grupo el rendimiento es escaso.

El exceso de uso de la TAC en el estudio de extensión del cáncer de próstata se ha debido al empleo masivo del PSA, y el desplazamiento en el diagnóstico a las fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad de diagnóstico inicial tienen una baja probabilidad para presentar metástasis, y la utilidad diagnóstica práctica de la TAC es baja.

Naturalmente, la aparición de factores clínicos poco habituales o discrepantes pueden hacer que en casos particulares se sigan criterios diferentes a los propuestos a la hora de indicar la realización de una TAC.

Una indicación actual de la TAC es en el de estudio de base ante pacientes de alto riesgo con enfermedad avanzada macroscópicamente (diseminación macroscópica extracapsular o de vesículas seminales, o invasión de estructuras adyacentes, como vejiga, recto, elevador del ano o musculatura del suelo pélvico), en los que además el riesgo de enfermedad ganglionar es también elevado.

Las adenopatías metastásicas fuera de los límites de la pelvis verdadera (estadio M1), son ganglios aumentados de tamaño con un diámetro mayor en su eje corto superior a 1.0 cm.

La enfermedad metastásica típicamente evoluciona de forma escalonada, siguiendo un patrón estereotipado, de manera que la enfermedad adenopática retroperitoneal y/o mediastínica se asocia a adenopatías en cadena de los obturadores.

Se piensa que las metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos verdaderos son infrecuentes en los pacientes con enfermedad precoz (2-5%), aunque existe debate acerca de la necesidad de realizar linfadenectomía en estos pacientes. No se ha observado beneficio terapéutico realizando linfadenectomía de ganglios macroscópicamente aumentados. Sin embargo, se consigue un control a largo plazo de la enfermedad en el 15-20% de los pacientes si se hace, al mismo tiempo que la prostatectomía, linfadenectomía de ganglios linfáticos pélvicos con invasión microscópica, de manera que la linfadenectomía en fase de invasión microscópica puede dar lugar a una supervivencia causa-específica del 83% a los 10 años¹⁴.

También se utilizó la TAC para la evaluación de metástasis óseas, pero la RM es superior a la TAC para la detección de metástasis óseas. No obstante, mediante TAC se pueden identificar metástasis líticas y blásticas, y no debe de dejar de revisarse las estructuras óseas incluidas en la exploración con TAC de un paciente con cáncer de próstata.

La TAC puede no mostrar alteraciones en un paciente con estudio isotópico con captación positiva de radiotrazador, aunque también debe tenerse en cuenta que la TAC, en el caso de mostrar hallazgos, diferencia mejor enfermedad benigna respecto de maligna en aquellas áreas con captación patológica de radiotrazador en estudio isotópico.

La TAC también puede tener mayor utilidad que los estudios isotópicos a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento en una lesión metastásica lítica, si dicha lesión ya se visualizaba en la TAC antes de iniciarse el tratamiento. La evaluación de la respuesta al tratamiento en una lesión blástica debe hacerse con más cautela.

Bibliografía

1. Claus, FG . Hricak, H . Hattery, RR. Pretreatment Evaluation of Prostate Cancer: Role of MR Imaging and 1H MR Spectroscopy RadioGraphics 2004; 24:S167-S180.
2. Sala E., Eberhardt C., Akin O et al.Endorectal MR Imaging before Salvage Prostatectomy: Tumor Localization and Staging. Radiology 2006 ;238:176-183.
3. Akin O, Sala E, Moskowitz CS.et al. Transition Zone Prostate Cancers: Features, Detection, Localization, and Staging at Endorectal MR Imaging. Radiology 2006. 239: 784-792.
4. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PE, et al. Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer. N Engl J Med 2003 348;2491-99.
5. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. Radiology 1996 198: 795-805.
6. Vilanova JC., Barceló J. Prostate cancer detection: MR spectroscopic imaging. Abdominal Imaging. ePubAhead 05/Dec/2005.
7. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG et al. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. Radiol Clin North Am 2000 38:115-138.
8. Padhani AR, Harvey CJ, O Cosgrove D. Angiogenesis imaging in the management of prostate cancer. Nat Clin Practice Urol 2005 2:12 596-607.
9. Fütterer JJ. Engelbrecht MR., Huisman HJ. et al. Staging Prostate Cancer with Dynamic Contrast-enhanced Endorectal MR Imaging prior to Radical Prostatectomy: Experienced versus Less Experienced Readers Radiology 2005; 237:541-549.
10. Neeman M, Gilad AA, Dafni H, et al. Molecular Imaging of Angiogenesis. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2007; 25:1-12.
11. Roach M III, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically loca-

lized prostate cancer. IJROBPh 28:33-37.1994.

12. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol 1995;153:993-999.

13. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. Radiology 1994;190:315-322.

14. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstrahl EJ, Schere B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer 2001;91:66-73.

Medicina Nuclear en el Cáncer de Próstata

La medicina nuclear tiene dos indicaciones en los pacientes cáncer de próstata: colaborar a un adecuado tratamiento y contribuir en el seguimiento de la enfermedad. Si la decisión terapéutica es quirúrgica, la linfogammagrafía contribuye a decidir si la linfadenectomía debe ser uni o bilateral. La gammagrafía ósea con difosfonatos en la actualidad y en un futuro próximo la PET-TAC con ¹⁸F-fluoruro serán las técnicas de elección para la detección de las metástasis óseas. Por último, el tratamiento del dolor óseo metastásico con radiofármacos es un procedimiento coste-efectivo ante el fracaso de otras alternativas.

LINFOGAMMAGRAFÍA-GANGLIO CENTINELA

Se define como ganglio centinela el primer escalón linfático regional que recibe drenaje desde una zona donde asienta una lesión tumoral. La existencia o no de afectación de este primer ganglio es un predictor fiable del estado del resto de la cadena ganglionar. Por lo tanto, la utilidad y aplicabilidad de esta técnica abarca todos los tumores cuya vía de diseminación principal es linfática (melanoma, mama, cabeza y cuello, genitales, colorrectal).

La técnica de detección del ganglio centinela consiste en la inyección de una pequeña cantidad de un trazador radiactivo (coloides marcados con ^{99m}Tc) en las inmediaciones del tumor; en el caso del cáncer prostático la inyección se realiza por vía transrectal. Los coloides inyectados emigran por vía linfática hasta alcanzar el primer ganglio de drenaje (ganglio centinela). Tras la inyección, en el servicio de medicina nuclear se obtiene una imagen del mapa linfático regional (Linfogammagrafía externa); posteriormente, el paciente es trasladado al quirófano donde se localiza el ganglio centinela mediante un equipo detector de radiaciones ionizantes (Linfogammagrafía intraoperatoria); con este propósito se utilizan sondas detectoras que emiten un sonido que se intensifica cuando nos aproximamos al ganglio centinela y también están comenzando a emplearse pequeños equipos portátiles que además de localizadores sónicos permiten obtener imágenes.

La detección, localización y extirpación del ganglio centinela permite dirigir el análisis anatomo-patológico, para conocer su posible afectación. Así, se logra alcanzar un diagnóstico selectivo y fiable, predictor de la infiltración del resto de la cadena linfática. En el caso del cáncer prostático, indica si la afectación linfática pélvica es uni o bilateral. Como consecuencia, en el caso de afectación unilateral se pueden acortar los tiempos de quirófano y así disminuir la morbi-

lidad de una linfadenectomía pélvica bilateral, más extensa y agresiva¹.

INMUNOGAMMAGRÁFIA

La immunogammagrafía prostática^{1,2} es una técnica actualmente poco usada en Europa aunque todavía utilizada fundamentalmente en el ámbito anglosajón que consiste en la obtención de una imagen gammagráfica tras la inyección de un anticuerpo monoclonal murino marcado con ¹¹¹In contra el antígeno prostático de membrana. La indicación fundamental es la detección de la recidiva ganglionar cuando aumenta el PSA y la gammagrafia ósea es negativa.

TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

En los últimos años la tomografía de emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-flude-soxiglucosa (¹⁸F-FDG) se ha convertido en una técnica de referencia para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento de una gran mayoría de tumores.

La ¹⁸F-FDG es un análogo de la glucosa que es transportada a través de la membrana celular y posteriormente fosforilada, quedando atrapada en el interior de la célula sin ser posteriormente metabolizada. La imagen PET, por lo tanto, nos proporciona información sobre la actividad glicolítica que está aumentada en los tumores.

La información metabólica de la PET, en algunas ocasiones, plantea dificultades para identificar la localización anatómica precisa del incremento de la actividad detectada. La utilización de los nuevos equipos PET-TAC nos permite solventar este problema al mismo tiempo que proporciona información sobre las características morfológicas de las lesiones. La posibilidad de obtener simultáneamente información morfo-funcional hace de la PET-TAC la técnica de elección para el estudio de la patología oncológica (figura 1).

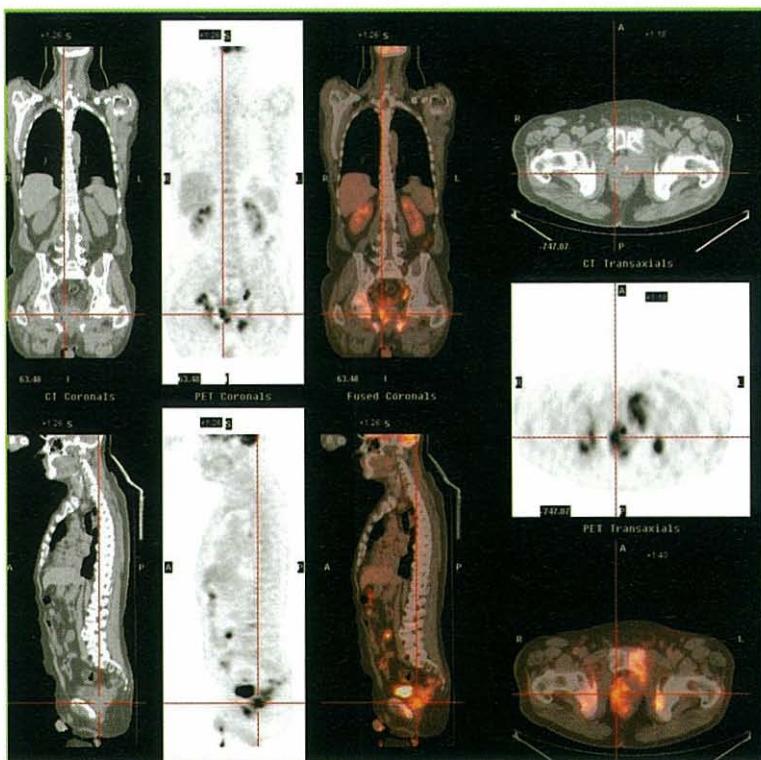


Figura 1- PET- TAC de un paciente con carcinoma de próstata y múltiples metástasis óseas.

En relación con el carcinoma prostático, la PET con ^{18}F -FDG no es una técnica adecuada para el estudio inicial debido a que el bajo nivel glicolítico de estos tumores junto con la normal eliminación de éste radiofármaco por vía renal dificulta la adecuada valoración de estas lesiones, siendo únicamente visualizados los tumores más agresivos que son los que muestran un alto metabolismo glicolítico³.

El rendimiento diagnóstico de la ^{18}F -FDG para la detección de recidivas y/o metástasis está por determinar. Aunque la sensibilidad de la PET para la detección de metástasis ósea es menor que la de la gammagrafía, el interés de esta exploración radica en que las lesiones visualizadas por la PET corresponden a enfermedad activa, mientras que en la gammagrafía también se observan las lesiones estables¹.

En el futuro, la utilización de otros radiofármacos puede modificar esta situación. Así, la PET con acetato, con colina o con metionina marcadas con ^{18}F o

con ^{11}C , parecen ser más útiles que la ^{18}F -FDG fundamentalmente para la detección de recidivas y de afectación ganglionar, aunque el valor relativo de los mismos está por evaluar, al igual que la utilización de la dehidrotestosterona ^{18}F -DHT que nos permite valorar la resistencia androgénica y por tanto obtener un dato pronóstico y también monitorizar la respuesta terapéutica^{1,5}.

Por último, la PET con ^{18}F -fluoruro en conjunción con la TAC (PET-TAC), ha demostrado una sensibilidad y especificidad más altas que la gammagrafía ósea en la detección de metástasis con resultados muy prometedores en la monitorización del tratamiento. Cuando se apruebe en nuestro país la utilización de este radiofármaco, creemos que será la técnica de elección para esta indicación.

GAMMAGRAFÍA ÓSEA

La gammagrafía ósea con difosfonatos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ por su alta sensibilidad para la detección de las lesiones óseas junto con su disponibilidad y bajo coste, continúa siendo la técnica de elección para el estudio de las metástasis óseas. La captación de este radiofármaco guarda relación con el flujo sanguíneo y con su adsorción por parte de la fase mineral del hueso, fundamentalmente por el fosfato cálcico amorfo, lo que explica su avidez por las zonas donde está incrementada la actividad osteogénica.

Los patrones gammagráficos más frecuentemente observados en la enfermedad metastásica ósea son las lesiones múltiples, la infiltración difusa (superscan) y la lesión solitaria. La objetivación de múltiples áreas focales hipercaptantes distribuidas de forma aleatoria en el esqueleto axial es sugestiva de metástasis (figura 2). La obtención de imágenes tomográficas de las zonas sospechosas mediante SPECT, aumenta la especificidad de la exploración al permitirnos ubicar las lesiones en la región posterior del cuerpo vertebral y el pedículo³. Aunque la RM tiene una mayor sensibilidad y especificidad que el rastreo para la detección de las metástasis óseas, con la gammagrafía podemos obtener información de todo el esqueleto (axial y extraxial), lo que permite la detección de lesiones periféricas y además es más costo-eficaz; la RM debe reservarse para la valoración de los casos dudosos. Cuando mediante el rastreo se objetiva una lesión solitaria se precisa confirmar el diagnóstico de malignidad mediante punción o con técnicas complementarias de imagen. Por último, las metástasis también pueden presentar un patrón de afectación difusa (superscan); éste consiste en la objetivación de un rastreo óseo con una muy intensa fijación del radiotrazador en el esqueleto axial junto con una débil o ausente visualización de los riñones.

La RM puede emplearse para confirmar este diagnóstico. La utilización de los modernos equipos de SPECT-TAC, aumenta el rendimiento del rastreo óseo, aunque en un futuro no muy lejano, como ya hemos comentado, la técnica de elección para la detección de las metástasis óseas será la PET-TAC realizada con ^{18}F -fluoruro.



Figura 2- Rastreo óseo de un paciente con carcinoma de próstata y múltiples metástasis óseas

En la estadificación preoperatoria del cáncer de próstata^{1,2,3,5} la gammagrafía ósea sólo está indicada en los grupos de alto riesgo en los que existe una más alta probabilidad de metástasis óseas (PSA mayor de 10-20 ng/mL, estadios T3 ó T4, alto índice de Gleason) y en aquellos que se presenten con dolor óseo debido a que pueden existir metástasis óseas con niveles indetectables de PSA.

En el control evolutivo postratamiento^{1,2}, la gammagrafía ósea está indicada en los pacientes con un PSA mayor de 10-20 ng/mL, en los pacientes sometidos a terapia antiandrogénica ya que pueden mostrar metástasis óseas incluso con valores normales de PSA; en aquellos que se presenten con dolor óseo y en los que se produzca un brusco incremento del PSA.

En la monitorización de la respuesta al tratamiento, el valor de la gammagrafía ósea es más limitado. El llamado "fenómeno de la llamarada" consiste en la observación de un aumento de la captación en las lesiones ya conocidas como respuesta al tratamiento quimioterápico; el significado de este hallazgo es incierto, aunque algunos autores creen que puede representar un signo de buen pronóstico. En los pacientes en tratamiento con bifosfonatos, la gammagrafía se

ha comprobado que correlaciona bien con la respuesta terapéutica comparada con la confirmación patológica en la autopsia. Por último, la gammagrafía ósea es el documento objetivo que permite seleccionar a los pacientes con dolor óseo que van a ser tratados con radiofármacos.

Tratamiento del Dolor Óseo Metástasico

El tratamiento del dolor óseo metastásico es multidisciplinario e incluye distintas opciones terapéuticas (fármacos analgésicos, quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia) que pueden ser utilizadas de forma aislada, combinada o secuencial. Sin embargo, con el progreso de la enfermedad decrece la eficacia de estos tratamientos a la par que aumentan los efectos secundarios.

Una alternativa costo-eficaz para el tratamiento paliativo del dolor óseo en pacientes con metástasis múltiples es la utilización de radiofármacos que se concentran en las metástasis óseas produciendo una irradiación específica de dichas áreas y al mismo tiempo minimizando los efectos secundarios. Con este propósito se han utilizado multitud de radiofármacos, aunque en nuestro país únicamente están registrados el ^{89}Sr (Estroncio) y el ^{153}Sm (Samario)⁶.

El efecto terapéutico se debe a la emisión de radiación beta. El ^{89}Sr es un emisor beta puro con un rango medio de penetración en los tejidos blandos de 2.4 mm y una vida media de 50,5 días. El ^{153}Sm tiene un periodo de desintegración de 46,3 horas, emite radiación beta con un rango medio de penetración de los tejidos blandos de 0.6 mm y simultáneamente radiación gamma, lo que permite su detección externa y por tanto obtener una gammagrafía como documento objetivo de su depósito en las zonas lesionales.

Para la utilización de estos radiofármacos se precisa en primer lugar comprobar la existencia de captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonatos en las metástasis; además, debido a los efectos secundarios del tratamiento (toxicidad de médula ósea), hay que disponer de una adecuada función hematológica ($\text{Hb}>100\text{g/l}$, leucocitos $>3\times10^9/\text{l}$ plaquetas $>100\times10^9/\text{l}$); por último, debido a su normal eliminación fisiológica por el riñón, se requiere una adecuada función renal ($\text{urea}<12\text{ mmol/l}$, creatinina $<200\text{mmol/l}$). Las contraindicaciones son la existencia de una fractura patológica o de compresión medular.

El tratamiento se realiza de forma ambulatoria mediante la administración intravenosa lenta del radiofármaco sin que se requiera ninguna preparación específica. Excepcionalmente puede producirse un ligero aumento del dolor óseo unos días después del tratamiento que desaparece espontáneamente en unas horas. El principal efecto secundario es la toxicidad hematológica (leucopenia, trombopenia) que habitualmente se recuperan de forma espontánea. Si el tratamiento ha sido eficaz (respuesta satisfactoria para el control del dolor), puede repetirse el mismo cuando el paciente haya recuperado la función hematológica⁶.

El ¹⁵³Sm suele tener un efecto terapéutico más rápido que el del ⁸⁹Sr (días frente a semanas), siendo la duración del mismo de varios meses, generalmente más prolongado en el caso del ¹⁵³Sm.

Bibliografía

1. Jana S and Blaufox D. Nuclear Medicine Studies of the prostate, testes and Blader. Semin Nucl Med 2006; 36:51-72
2. Akin O and Hricak H. Imaging of Prostata Cancer. Radiol Clin N Am 2007; 45:207-222.
3. Manyak M J, Javitt M, Kang PS y col. The Evolution of Imaging in Advanced Prostate Cancer. Urol Clin N Am 2006;33:133-146.
4. Ross R and Harisinghani M. New Clinical Imaging Modalities in Prostate Cancer. Hematol Oncol Clin N Am 2006; 20:811-830
5. Langester W, Heinisch M y Fogelman I. The role of Fluorodeoxyglucose, 18F-Dihydroxyphenylalanine, 18F-Choline and 18F-Fuoride in Bone Imaging with Emphasis on Prostate and Breast. Semin Nucl Med 2006; 36:73-92
6. Pons F, Fuster D y Vidal-Sicart S. Tratamiento del dolor óseo metastático. Rev Esp Med Nuclear 2003; 22:429-438

6

capítulo

Simulación Virtual en Radioterapia Externa

Gemma Sancho Pardo - Gerardo Gómez de Segura - Jordi Craven-Bartle
Servicio de Oncología Radioterápica
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU - BARCELONA

CONTENIDO

- Posición e inmovilización del paciente
- Métodos de imagen para la definición de volúmenes
- Definición de volúmenes de tratamiento según ICRU 50/62
- Definición de volúmenes de los órganos de riesgo
- Definición de volúmenes y optimización del tratamiento

Uno de los factores más importantes que ha contribuido al éxito de la radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) ha sido la elaboración por parte de la Comisión Internacional de las Unidades y Medidas de la Radiación (ICRU) de unas recomendaciones para la definición, prescripción y registro de volúmenes en radioterapia. La estandarización de la nomenclatura de los volúmenes de irradiación permite que los oncólogos radioterápicos utilicen un lenguaje común. Es aconsejable que cada centro tenga en cuenta estas recomendaciones pero que elabore sus propias guías para la simulación y planificación de tratamiento considerando las características y recursos propios.

Posición e Inmovilización del Paciente

La elección entre la posición en decúbito supino o decúbito prono ha sido un tema controvertido durante mucho tiempo. Zelefsky y col.¹ demostraron que colocando al paciente en decúbito prono (utilizando inmovilizadores pélvicos termoplásticos) se disminuye la dosis media y V_{95} de la pared rectal, especialmente en la región de las vesículas seminales, sin tener impacto en la dosis en vejiga. El único estudio aleatorio comparando la posición en prono frente a supino demostró una ventaja a favor del decúbito supino en cuanto a movimientos de próstata, correcciones de posición, bienestar del paciente y dosis en vejiga, recto e intestino². En ausencia de sistemas de inmovilización,

la reproducción de la posición de tratamiento es más precisa en decúbito supino³. La utilización de un soporte para las rodillas que elimine la presión glútea da lugar a un desplazamiento dorsal del recto y de la próstata, siendo el del recto proporcionalmente superior al de la próstata, lo que permite reducir el volumen de recto que se irradiaría a una determinada dosis en ausencia de soporte⁴. Actualmente se aconseja como mínimo la utilización de un soporte que inmovilice rodillas y pies.

La tomografía computerizada (TAC) de planificación debe realizarse con el recto vacío, para lo cual puede administrarse un enema de limpieza. Si en el momento de realizarse la TAC se visualiza aire en recto, puede introducirse una sonda rectal para su eliminación previamente a la adquisición de imágenes. En el caso de ser insuficiente deberá repetirse el enema de limpieza. La presencia de aire rectal durante la planificación de un tratamiento comporta modificaciones dosimétricas con repercusión clínica como se explicará más adelante. En cuanto a la vejiga, se aconseja vaciar la vejiga o bien intentar un grado de llenado controlado, para lo que se indica al paciente que beba una cantidad de agua fija (entre 250-500 ml) una hora antes de la TAC y de cada una de las sesiones. Para la definición del ápex prostático puede realizarse un uretrograma o bien definirlo a partir de un estudio con resonancia magnética (RNM).

Métodos de imagen para la Definición de Volúmenes

Prácticamente todos los sistemas de planificación se basan en imágenes TAC que en el caso de la próstata ofrece una imagen poco precisa. El aumento de disponibilidad de RNM y la posibilidad de realizar fusión de imágenes entre TAC y RM ha llevado a muchos autores a estudiar las posibles aplicaciones y ventajas de la RNM comparativamente con la TAC:

- Estimación del volumen prostático.** Algunos autores han podido establecer una concordancia entre el volumen prostático ecográfico y el obtenido por TAC. Otros estudios han concluido que la imagen TAC

sobreestima el volumen prostático en un 50% respecto al determinado por ecografía transrectal⁵. La definición del GTV (*gross tumor volume*) por TAC puede incluso duplicar al volumen patológico⁶. Si que parece que existe más acuerdo entre autores al afirmar que la TAC sobreestima el volumen prostático comparativamente con la RNM mostrando una relación volumen TAC / volumen RNM de 1.3⁷. Las vesículas seminales se visualizan muy bien en secuencia T2 si existe semen. En caso contrario es preferible la imagen TAC. Una mejor definición de la próstata y vesículas seminales se traduce en un aumento de la distancia entre el GTV y la pared rectal⁶.

- **Definición de la base y ápex prostático.** La utilización de la TAC para su definición es poco precisa con una concordancia entre especialistas que no supera el 30%. La RNM disminuye notablemente la variabilidad interobservador. Sitúa el ápex prostático más craneal que la TAC e incluso que el uretrograma entre 3-15 mm^{5,7}.
- **Localización del bulbo peneano.** Existe una asociación entre la dosis que recibe esta zona y el riesgo de disfunción eréctil.
- **Visualización de lesiones intraprostáticas.** Conjuntamente con la realización de espectroscopía se pueden determinar zonas tumorales tributarias de sobredosificación.

En resumen, parece que el volumen prostático por RNM sería el volumen anatómicamente correcto por lo que se recomienda utilizar la combinación de la imagen TAC y RNM en la planificación de tratamientos⁸.

Definición de Volúmenes según ICRU 50/62

GTV (GROSS TUMOR VOLUME): TUMOR VISIBLE O PALPABLE

En cáncer de próstata (CP) debe incluir toda la glándula prostática incluso en aquellos casos en los que la RNM demuestre lesiones individualizadas. En la actualidad, no tiene sentido la irradiación parcial de la próstata si tenemos en cuenta que un 70% de los tumores son multicéntricos. Si que podría considerarse en el contexto de una escalada de dosis intraprostática. La definición del GTV es difícil si tenemos en cuenta que los métodos de imagen utilizados hasta ahora tienen una limitada reso-

lución, lo que origina una notable variabilidad interobservador e intraobservador y que las recomendaciones para la delineación del GTV son poco claras.

CTV (CLINICAL TUMOR VOLUME): GTV + ENFERMEDAD SUBCLÍNICA

La definición del CTV debe basarse en el conocimiento del comportamiento biológico del tumor y la información derivada de estudios patológicos que nos ayudan en cada caso a intentar responder a una serie de incertidumbres que surgen en el momento de planificar un tratamiento:

¿Existe enfermedad extracapsular?

Con las tablas de Partin, basadas en el estudio patológico de 5.079 prostatectomías radicales, podemos estimar el riesgo de que exista enfermedad extraprostática en función del valor de PSA, Gleason y estadio clínico. Estos nomogramas son muy útiles en la definición inicial del volumen a tratar⁹.

Otro dato a considerar es el número de biopsias positivas. D'Amico y col.¹⁰ demostraron mayor mortalidad por cáncer de próstata en aquellos pacientes con tumores de riesgo bajo e intermedio con $\geq 50\%$ de biopsias positivas que en los pacientes con $< 50\%$ de biopsias positivas. El grupo de Lieberfarb y col.¹¹ revisó 2.099 pacientes tratados con prostatectomía radical y observaron que los pacientes con tumores de riesgo bajo con $\leq 50\%$ de biopsias positivas y aquellos de riesgo intermedio con $\leq 17\%$ de biopsias positivas presentaban poco riesgo de afectación extracapsular y de las vesículas seminales. La invasión capsular se asocia con un mayor riesgo de afectación de vesículas seminales y cadenas ganglionares pélvicas.

La presencia de invasión perineural se ha asociado con enfermedad extracapsular y con un Gleason 8-10 en la biopsia por lo que sería adecuado incluir vesículas seminales en el CTV y en presencia de otros factores de riesgo también las cadenas ganglionares.

¿Qué extensión alcanza la enfermedad extracapsular?

El estudio más importante que evalúa la distancia radial de la enfer-

medad extracapsular es el realizado por Teh y col. basado en 712 prostatectomías. Estos autores establecen unos niveles de invasión capsular, distinguiendo entre tumor confinado, con diferentes grados (figura 1) y tumor con extensión extracapsular focal y establecida. Un 42% de las piezas mostraron afectación extracapsular, siendo en un 26% de los casos una afectación establecida con una mediana de afectación de 2 mm (0.5-12 mm), superando los 5 mm sólo en 2.8% de los casos⁶. Además estos autores, que previamente habían realizado la planificación de un potencial tratamiento con radioterapia (RT), observaron que el volumen planificado (PTV) era 4 veces mayor al volumen patológico de la próstata y que en un 66% de los casos el tumor se localizaba en la periferia de la glándula.

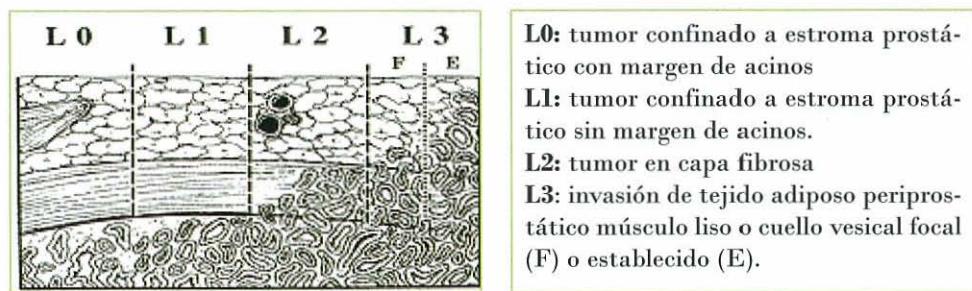


Figura 1- Niveles de invasión capsular.³.

Si tenemos en cuenta que todas las consideraciones anteriores, se podría proponer:

- Tumores de riesgo bajo: CTV = GTV (próstata).
- Tumores de riesgo intermedio: CTV = GTV+ un margen de 0.5 cm de tejido periprostático.
- Tumores de riesgo alto: CTV = GTV+ un margen de 0.5 cm de tejido periprostático.

¿En qué casos debe incluirse en el CTV las vesículas seminales?. ¿Deben incluirse totalmente?

Teniendo en cuenta los nomogramas de Partin y otros trabajos como el de Kestin y col.¹² se ha de considerar la inclusión de las vesículas seminales en función de los factores de riesgo (figura 2). Este último determinó un riesgo de afectación de vesículas seminales del 1% en tumores de bajo riesgo (estadio <T2b, Gleason <7 y PSA <10 ng/ml). En aquellos casos

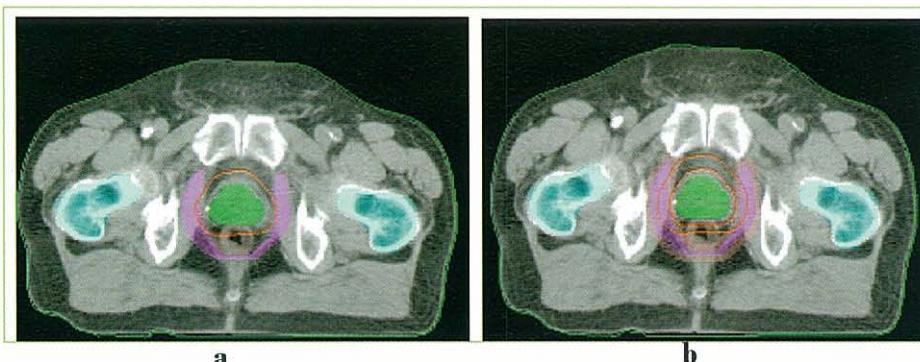


Figura 2- Definición del CTV para tumores de riesgo bajo (a) e intermedio (b)

en los que se alteraba un factor el riesgo aumentó a 15% y en el caso de 2 ó 3 factores alterados aumentaba a 38% y 58% respectivamente. Según la anatomía y disposición de las vesículas seminales, la inclusión de toda su longitud implicaría la irradiación de un volumen rectal considerable y por lo tanto un aumento del riesgo de toxicidad rectal. Estos autores determinaron la longitud de las vesículas infiltradas por tumor y observaron que la mediana de longitud de las vesículas seminales era de 4 cm (1.6-8 cm) y la mediana de infiltración tumoral de 1 cm (0.2-3.8 cm), en el 90% de los casos no superaba 2 cm. Esos resultados sugieren que la inclusión de 2-2.5 cm sería suficiente en aquellos casos con riesgo de afectación de las vesículas. Algunos autores han propuesto incluir 1 cm en los tumores de riesgo intermedio y 2 cm en el caso de tumores de alto riesgo⁵.

La RT electiva de las cadenas ganglionares pélvicas ha sido un tema debatido durante mucho tiempo. Los resultados del ensayo 9413 de la RTOG han demostrado un aumento de la supervivencia libre de progresión en los pacientes con riesgo de afectación ganglionar superior al 15% tratados con RT pélvica ganglionar. El grupo tratado con RT pélvica presentó mayor toxicidad sin que la diferencia alcanzara significación estadística. La conformación más exacta de las áreas ganglionares con más riesgo de metástasis en vez de utilizar la técnica clásica de 4 campos en caja basada en referencias óseas podría reducir la toxicidad. Se ha propuesto definir el CTV ganglionar de acuerdo con la distribución vascular incluyendo las cadenas ilíaca común, ilíaca interna, ilíaca externa, obturadora, presacra y perirectal. Las nuevas técnicas de RNM que incorporan nanopartículas linfotrópicas

como medios de contraste permiten localizar metástasis ganglionares y definir las áreas ganglionares tributarias de tratamiento de forma más precisa. En este sentido Shih y col.¹³ sugieren que con un CTV ganglionar que incluyera la parte distal de la ilíaca común y región proximal de las ilíacas internas y externas con una expansión radial de 2 cm se cubría el 94.5% del volumen ganglionar a riesgo (figura 3).

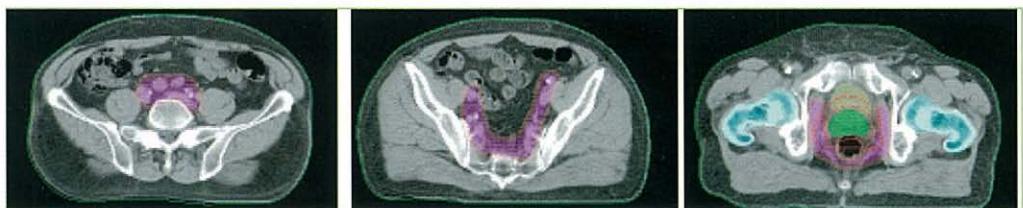


Figura 3- Definición del CTV ganglionar en diferentes cortes tomográficos

PTV (*PLANNING TARGET VOLUME*)

Incluye el CTV y un margen de seguridad que compense las incertidumbres geométricas. El ICRU 62 diferencia entre una margen interno (IM: *internal margin*) que tiene en cuenta las variaciones de tamaño, forma y posición del CTV y un margen que compense las variaciones en el posicionamiento del paciente y estabilidad de la máquina de tratamiento (SM: *set up margin*). Se ha creado también el concepto de volumen blanco interno (ITV: *internal target volume*) para definir el volumen formado por el CTV + IM de aplicación en investigación. En definitiva, debemos determinar un margen de seguridad que compense las posibles variaciones o "errores" entre el tratamiento planificado y el administrado.

Los movimientos de la próstata durante el tratamiento (durante la sesión y entre las diferentes sesiones) es una de las fuentes de incertidumbre más importantes a considerar en la planificación de un tratamiento. La posición relativa y el grado de llenado de la vejiga y del recto son los factores más influyentes, aunque también parecen implicados los movimientos respiratorios. Varios grupos han cuantificado estos movimientos con estudios basados en múltiples TAC realizados a lo largo del tratamiento, localización ecográfica de la próstata o mediante la implantación de marcadores intraprostáticos y la realización de múltiples medidas de su posición respecto a referencias óseas en imágenes portales o bajo fluoroscopia. Sin inmovilización de la glándula prostática y de acuerdo con los resultados publicados el movimiento en sentido anterior posterior

oscilaría entre 0.5 mm SD \pm 2.9 mm a 6.2 mm y en sentido posterior hasta -0.7 mm SD \pm 0.4 mm. La mediana de movimiento cráneo-caudal oscilaría entre 6.1mm SD \pm 4 mm a -0.5 mm SD \pm 3.3 mm y los desplazamientos medio-laterales de 0 mm SD \pm 0.9 mm a SD \pm 1.9 mm. Así, los movimientos más predominantes serían en sentido anteroposterior⁷. Estos movimientos de la próstata son aleatorios, difuminan la distribución de dosis y son predecibles después de múltiples medidas. La presencia de un recto distendido durante la simulación con la siguiente desaparición del aire durante el tratamiento podría traducirse en una notable subdosificación de la región posterior de la próstata en ausencia de un proceso de reposicionamiento basado en la localización de la próstata (figura 4).

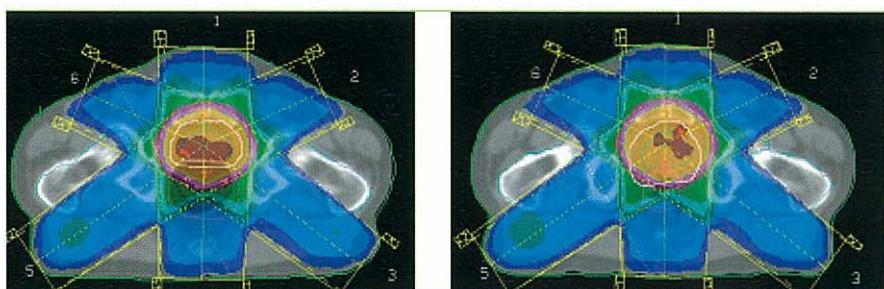


Figura 4- Planificación del tratamiento en presencia de aire rectal (a) y distribución de dosis inadecuada al realizar el tratamiento en ausencia de distensión rectal (b) (Próstata en blanco).

La aparición de aire rectal durante una sesión del tratamiento implicaría un desplazamiento anterior de la próstata y por lo tanto la región posterior de la misma quedaría dentro del área de altas dosis de acuerdo con la planificación realizada en ausencia de aire. Estos desplazamientos pueden tener repercusiones terapéuticas y en este sentido, el grupo del MDACC estudió retrospectivamente la asociación entre distensión rectal y el riesgo de fallo bioquímico en 127 pacientes observando una mayor incidencia de fallo bioquímico en el grupo de pacientes con aire rectal en la TAC de simulación. El estudio multivariante determinó la distensión rectal y el grupo de riesgo como factores pronóstico independientes de fallo bioquímico¹⁴.

Errores en la planificación o en el posicionamiento y administración

del tratamiento dan lugar a errores sistemáticos, a priori desconocidos en cada paciente en cuanto que no han sido medidos y corregidos. La magnitud de estos errores está en función de los sistemas de inmovilización utilizados, los sistemas de verificación de tratamiento y la aplicación de protocolos de corrección de la posición del tratamiento.

La realización de múltiples medidas en una determinada población de pacientes permite estimar la desviación estándar de los errores aleatorios y sistemáticos. De esta forma, algunos investigadores han propuesto algunas "recetas" para determinar un margen de seguridad mínimo y definir el PTV. Stroom y col.¹⁵ proponen una fórmula para el cálculo de un margen que asegura una cobertura del CTV en el 95% de las sesiones:

$$2 \text{ SD (errores sistemáticos)} + 0.7 \text{ SD (errores aleatorios)}$$

Aplicando esta fórmula determinan un margen de 6.1 mm en sentido lateral, 7.2-9.4 mm en sentido cráneocaudal y 9.5 mm en sentido antero-posterior utilizando protocolos de reposicionamiento *off-line*⁷.

Por otra parte, van Herk y col.¹⁶ basándose en los histogramas dosis volumen (HDV) y la dosis mínima acumulada del CTV, define un margen que garantiza que un 90% de los pacientes reciba una dosis mínima acumulada de 95% de la dosis prescrita:

$$2.5 \text{ SD (errores sistemáticos)} + 0.7 \text{ SD (errores aleatorios)}$$

Dawson y col. establecen un margen lateral de 5.6 mm, anteroposterior de 12.4 superoinferior de 10.3 mm. Little y col. proponen el mismo margen lateral y 10.4 mm en las otras dos direcciones⁵. En general, para tratamientos con RTC-3D, sería adecuado un margen de 10 mm en todas las direcciones (con una reducción a 0.6-0.7 cm posteriormente) para la mayoría de centros de radioterapia. Es necesario realizar como mínimo una verificación portal a partir de puntos óseos de referencia y aplicar protocolos de corrección.

Definición del Volumen de los Órganos de Riesgo (OAR)

El ICRU 62 define los órganos de riesgo (OAR: organ at risk) como aquel tejido normal cuya sensibilidad a la radiación pueda influenciar significativamente el tratamiento planificado o la dosis prescrita. También define el órgano de riesgo planificado (PRV: *planning organ at risk*) que incluye un margen de seguridad por las posibles variaciones de volumen. En el cáncer de próstata (CP), los órganos de riesgo a considerar son principalmente el recto y la vejiga. Múltiples estudios han determinado las dosis de tolerancia rectal valorando especialmente el sangrado pero también otros síntomas como el tenesmo y la disfunción anorrectal. Todos estos estudios asumen el recto como un órgano estático cuando en realidad sabemos que no es así.

Las tasas de sangrado en función de los HDV difieren notablemente de unos estudios a otros, en parte debido a las diferentes formas de definir el volumen rectal. No hay evidencia suficiente para recomendar que se contornee el margen externo del recto, la pared o partes de la pared, pues hoy por hoy no se sabe que ofrece mayor información. Si que es necesario una normalización de los límites del contorneo del recto y que junto a los resultados se especifique cómo ha sido definido. En la mayoría de estudios se define el recto desde la región anal a la deflexión recto-sigmoidea, de la región anal hasta la parte inferior de las articulaciones sacroilíacas o bien, 1-2 cm por encima y debajo del PTV, siendo esta última forma la más aconsejada.

Para la vejiga se define el margen externo en tratamientos de RTC-3D. Puede definirse un doble margen y considerar la vejiga como un órgano hueco en tratamientos con IMRT. Se aconseja definir un margen de 0.5 cm.

Otros órganos de riesgo a considerar son las cabezas femorales, el intestino delgado y el bulbo peneano (utilizar RNM).

Definición de Volúmenes y Optimización del Tratamiento

La evidencia del beneficio de la escalada de dosis unido a la necesidad de preservar los tejidos sanos al máximo nos lleva inevitablemente a preguntarnos cómo disminuir los márgenes de seguridad manteniendo al máximo la eficacia del tratamiento. Como se ha comentado anteriormente, la incorporación de nuevas técnicas de imagen como la RNM en el proceso de planificación permite definir los volúmenes de tratamiento con mayor precisión. Una disminución de los márgenes de seguridad debe acompañarse de sistemas para la localización de la próstata y verificación del isocentro previamente a cada tratamiento, o sea, una radioterapia guiada por la imagen (IGRT: *image guided radiotherapy*), ya sea mediante control ecográfico, colocación de marcadores intraprostáticos para la verificación con imagen portal o bien la realización de una TAC que además de servirnos para verificar la localización de la próstata y el isocentro del tratamiento, nos permite localizar los órganos de riesgo y adaptar los posibles cambios dosimétricos (*cone beam CT*).

Finalmente, debemos recordar que la selección y definición de volúmenes de tratamiento, especialmente el PTV implica un **compromiso** que requiere la **experiencia y juicio** del oncólogo radioterápico y de todo el equipo implicado en la planificación, administración y verificación del tratamiento y **no únicamente una fórmula**.

Bibliografía

1. Zelefsky MJ, Happert MA, Leibel SA et al. *The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 1997;37:13-19.
2. Bayley AJ, Nicholas Catton, Haycock T, et al. *A randomized trial of supine vs prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer.* Radiother Oncol 2004;70:37-44.
3. Weber DC, Nouet P, Rouzaud M et al. *Patient positioning in prostate radiotherapy: is prone better than supine?* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2000;47:365-371.
4. Sttenbakkers R, Duppen JC, Betgen A et al. *Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2004; 60:1364-1372.
5. Boehmer D, Maingonn P, Poortmans P, et al. *Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer.* "Radiother Oncol" 2006; 79:259-69.
6. Teh Bin S, Battasch MD, Wheeler TM et al. *IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2003;56:184-191.
7. Rasch C, Steenbakkers R, and Marcel van Herk. *Target definition in prostate, head and neck.* "Semin Radiat Oncol" 2005;15:136-145.
8. Villeirs GN, LV K, De Neve WJ, et al. *Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: a guide for radiotherapists.* "Radiother Oncol" 2005;76:99-106.
9. Khan MA, Partin AW. *Partin tables: past and present.* "Br J Urol Int" 2003;92:7-11.
10. D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, et al *Impact of percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease.* "J Clin Oncol" 2004;22:3726-3732.
11. Lieberfarb ME, Schultz D, Whittington R, et al. *Using PSA biopsy Gleason score, clinical stage, and the percentage of positive biopsies to identify optimal candidates for prostate only radiation therapy.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2002;53:898-903.
12. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, et al. *Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume?* Int "J Radiat Oncol Biol Phys" 2002;54:686-697.

- 13.** Shih HA, Harisinghani Mukesh, Zietman AL, et al. *Mapping of nodal disease in locally advanced prostate cancer: rethinking the clinical target volume for pelvic nodal irradiation based on vascular rather than bony anatomy.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2005;63:1262-1269.
- 14.** Crevoisier R, Tucker SL Dong L et al. *Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2005;62:965-973.
- 15.** Stroom JC, Heijmen BJ. *Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report.* “Radiother Oncol” 2002; 64:74-83.
- 16.** Van Herk M. *Errors and margins in radiotherapy.* “Seminars in Radiation Oncology” 2004;14:52-64.

capítulo

Planificación en Radioterapia Externa

Joan Rosello Ferrando
Servicio de Radiofísica

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO - VALENCIA

Rafael Arrans y de Lara
Servicio de Radiofísica
HOSPITAL VIRGEN MACARENA - SEVILLA

CONTENIDO

Planificación con IMRT • Métodos de obtención de los campos modulados. Tipos de liberación • Criterios generales para la definición de los parámetros de los haces modulados. • Procedimiento inverso y directo



La radioterapia en estos últimos años ha acogido a un conjunto de tratamientos que, por sus características espaciales y volumétricas, hasta hace poco parecían irresolubles para ser acometidos con haces de radiación ionizante. El avance de la especialidad ha venido desarrollándose en dos frentes. El diseño del acelerador lineal, en especial en su colimación y en el cálculo de la dosis depositada. Un ámbito y otro, permítasenos decir el *hardware* y el *software*, respectivamente, han evolucionado de tal manera y en tan corto espacio de tiempo que el problema de la planificación de tratamientos se ha convertido en un elemento esencial de estudio.

Al interponer entre el acelerador y el paciente una serie de bloques geométricos con el objeto de blindar el frente del haz ajustándolo a la forma del tumor y protegiendo las regiones sanas colindantes, estamos desarrollando la técnica de la radioterapia conformada. La morfología del tumor es, a menudo, demasiado irregular como para conseguir una buena conformación con campos rectangulares definidos por las mandíbulas del acelerador lineal. Con la llegada de los colimadores multiláminas se consiguió al fin una conformación adecuadamente adaptada a la morfología que presenta la lesión frente al haz en cualquier dirección, permitiendo una conformación tridimensional prescindiendo de los incómodos bloques de cerroben utilizados hasta entonces con este fin. La división del colimador en láminas de movimiento independiente y servocontrolado, permite una mayor precisión en la colimación del haz. La colimación del campo de radiación se ajusta a la proyección 3-D del tumor haciendo

incidir el haz por múltiples ángulos y posicionamientos en las tres direcciones del espacio. Así tenemos la radioterapia conformada en 3D.

Una vez que se salva la conformación lateral o periférica de los volúmenes de interés, el problema persiste ya que no podemos evitar el solapeamiento o interposición de órganos diferentes a lo largo del recorrido de cada haz. El haz va atravesando estructuras anatómicas de diferente densidad que provocan una pérdida de la homogeneidad que tenía al salir del acelerador. Si conseguimos modular el haz de modo que las partículas incidentes que lo componen depositen un valor de la energía lo más homogéneo posible sobre el volumen blanco, unido a la conformación tridimensional de los contornos, estaremos resolviendo en buena medida el objetivo propuesto. La Radioterapia de Intensidad Modulada o IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) pretende modular el frente del haz de manera que, además de adaptarse a la forma del tumor, ajuste la intensidad dentro de ese frente con objeto de depositar la dosis deseada.

La situación de la radioterapia, por tanto, ha cambiado sustancialmente en los últimos años. Por un lado, se hacía necesaria la conformación del haz para un ajuste adecuado a tumores casi siempre irregulares situados tras tejidos sanos. El desarrollo de los colimadores multiláminas (MLC) con anchuras de hasta 0.3 cm en isocentro, han permitido ajustar el haz al volumen de la lesión, modificando las posiciones de la hojas arcoterápicamente y solucionando el tratamiento en tres dimensiones. Además, la modulación en la intensidad de los haces construye el mapa de fluencias adecuado para depositar la dosis deseada en el volumen blanco de tratamiento (PTV) salvaguardando los órganos de riesgo (OAR) sanos colindantes. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) ha revolucionado, sin duda, las estrategias a seguir en los tratamientos con haces externos.

Planificación con IMRT

La primera pregunta que nos hacemos es ¿cuándo hay que usar la IMRT?. En los casos en los que el PTV tiene una forma simple sin concavidades y cuando los OARs están suficientemente alejados, la RTC-3D llega casi siempre a resultados aceptables con campos de fluencia homo-

génea o, en todo caso, modificados por un filtro cuña para corregir la posible oblicuidad en la incidencia del haz sobre el paciente.

Evidentemente, la aplicación de la IMRT puede llevar a mejores resultados pero, en la mayor parte de los casos, la mejora eventual de la distribución de dosis no justifica el tremendo esfuerzo adicional necesario para conseguirla.

La situación es completamente distinta cuando nos encontramos con un PTV cóncavo y, particularmente, cuando los órganos de riesgo se encuentran muy cerca de la concavidad o incluso dentro de ella. Los casos más típicos de esta situación se tienen con volúmenes blancos en forma de herradura alrededor de la médula o la próstata envolviendo al recto, como es el caso que nos ocupa.

Insistiendo en el distinto enfoque de las planificaciones encaminadas, bien a RTC-3D o a IMRT, se podría esquematizar la filosofía de cada una de ellas del siguiente modo: En un tratamiento RTC-3D, el usuario define los haces y sus entradas, mientras que un programa se encarga de generar la distribución de dosis. En el caso de la IMRT, el usuario define el objetivo (distribución de dosis) y es un programa el que genera los haces y sus entradas. Esto ha dado lugar a que se haya acuñado la denominación de planificación directa o inversa, respectivamente. No obstante, recientemente se ha desarrollado un método alternativo para abordar el problema de la intensidad modulada, sin necesidad de acudir a la planificación inversa, que denominaremos IMRT directa. Básicamente, consiste en aplicar una serie de haces segmentados cuyo número y ángulo de incidencia es fijo para una patología determinada (*class solution*), y cuya apertura y fluencia se optimizan de forma individualizada.

Métodos de Obtención de los Campos Modulados. Tipos de Liberación

Existen diferentes métodos de obtención de campos modulados:

- Por medio de compensadores
- Con multilaminas convencional
- Tomoterapia

Técnicamente, es posible utilizar compensadores para modular el haz, pero el procedimiento es costoso, tanto para fabricar los compensadores, como para después realizar el tratamiento a diario con el cambio de compensador entre campo y campo. Por tanto y puesto que la tomoterapia no está suficientemente implantada, en el momento presente la técnica más común es modular el haz por medio de los colimadores multiláminas, bien de forma estática o manera dinámica. El procedimiento estático se puede utilizar en todos los aceleradores que poseen colimador multiláminas y consiste en la liberación de múltiples segmentos manteniendo la orientación del haz, mientras que el procedimiento dinámico, que consiste en la liberación del haz modulado mediante el movimiento continuo de las láminas sólo está disponible en los aceleradores de Varian y presenta como ventaja fundamental el menor tiempo en la liberación de un haz modulado y como principal inconveniente una mayor dosis integral debido a un mayor número total de unidades de monitor.

Criterios Generales para la Definición de los Parámetros de los Haces Modulados. Determinación de los Ángulos de Incidencia

Los ángulos de incidencia se deben de elegir de manera que favorezcamos aquellas incidencias en las que naturalmente se libere más cantidad de órgano de riesgo irradiando de una manera más efectiva la próstata (el PTV en general). El resto de los haces los equiespaciamos de manera que distribuimos las entradas de una manera uniforme. Las técnicas empleadas han pasado de 4 campos en caja a 6 ó 7 haces para los casos de conformada 3D o IMRT y hasta 9 haces en el caso de afectación de cadenas ganglionares. Normalmente 6 ó 7 angulaciones equiespaciadas suelen ser suficientes para conseguir una buena distribución de dosis tanto en RTC-3D como en IMRT, aunque en el caso de IMRT es conveniente elegir un número impar de haces para evitar haces enfrentados.

PROCEDIMIENTO INVERSO

Cuando hablamos de planificación inversa, el problema radioterápico se plantea en términos completamente opuestos a las planificaciones convencionales RTC-3D. En lugar de establecer una serie de haces con perfiles homogéneos, calcular la dosis que depositan y evaluar la adecuación del plan al caso concreto, la planificación inversa parte de una distribución de dosis deseada, la cual se especifica a partir de determinadas prescripciones en las localizaciones anatómicas de interés. Un procedimiento muy empleado a la hora de establecer estas limitaciones de dosis consiste en diseñar el histograma dosis-volumen deseado para el tratamiento. Con este procedimiento es sencillo determinar qué porcentaje de volumen de cada órgano puede recibir determinada cantidad de dosis.

A partir de este conjunto de prescripciones de dosis se construye una función denominada "Función Objetivo", en la que se suele evaluar, en cada punto del paciente, la diferencia que existe entre la dosis deseada y la actual. Evidentemente, la mejor distribución será la que haga mínima la función objetivo.

Por otro lado, es habitual que en un tratamiento existan prescripciones que entren en conflicto. Por ejemplo, es deseable mantener la dosis media en las glándulas parótidas por debajo de, aproximadamente, 26 Gy mientras que, simultáneamente, se pretenda alcanzar una dosis de 60 Gy en el CTV de un tumor de orofaringe el cual, en muchos casos está en contacto con dichas glándulas. Evidentemente, estas dos condiciones entran en pugna, por lo cual es necesario dar a la función objetivo un parámetro de prioridad que permita que se favorezca una u otra opción cuando el sistema esté tratando de optimizar la fluencia de los haces en los vóxeles que presenten conflicto.

Una vez que el usuario define la función objetivo, un algoritmo matemático se encarga de satisfacer esta serie de restricciones para proponer la elección de los haces más adecuada que conduzca a la distribución de dosis buscada. Hay que hacer notar, sin embargo, que en la mayoría de los planificadores inversos comerciales, la elección del número de haces y de su ángulo de incidencia es función del usuario.

La función objetivo.- Una función coste con mínimos cuadrados que se

usa con frecuencia es del tipo:

$$C(n) = \sum_{j=1}^J (D_j(n) - D_j^*)^2 \quad \text{Ecuación 1}$$

donde D_j^* es la dosis prescrita en un punto j y es la dosis en ese mismo punto en la iteración n-ésima.

Evidentemente, una función de esta clase tendría únicamente un mínimo si partíramos de campos previamente definidos (*class solutions*). En este caso, las contribuciones individuales $D_j(n)$ variarían en virtud únicamente de sus fluencias o pesos, que serían en este caso las incógnitas, como ocurre en la IMRT directa. En cambio, cuando se aplica la planificación inversa, en cada iteración se proponen nuevos segmentos, con lo cual interviene la física del transporte de las partículas y por tanto, la ecuación 1 deja de ser cuadrática en $D_j(n)$. Como consecuencia, la función objetivo así obtenida puede tener múltiples mínimos relativos.

Un análisis más detallado a una función objetivo de este tipo nos indica que:

- a) Si el valor de C es pequeño, la distribución de dosis $D_j(n)$ se acerca mucho a la dosis prescrita D_j^* .
- b) Los puntos calientes y fríos contribuyen de igual forma a al función coste.
- c) Cualquier punto en el espacio de dosis con el subíndice j contribuye por igual a la función objetivo.

Como se indicó anteriormente, resulta imposible hacer $C = 0$, debido a la física del transporte de fotones (es insostenible hacer $TCP=1$ y $NTCP=0$ simultáneamente).

Consecuentemente, el hecho de minimizar C simplemente, no distingue entre la mejor adecuación al PTV y a los OARs. Así pues, para dar al usuario un mayor control del balance, se establecen los llamados "factores de importancia" de las diferentes regiones de interés.

$$C(n) = \sum_{j=1}^J I(j) (D_j(n) - D_j^p)^2 \quad \text{Ecuación 2}$$

Si los puntos se agrupan por regiones que representan el PTV y los distintos órganos de interés, tendremos:

$$C(n) = I(PTV) \sum_{j \in PTV} (D_j(n) - D_j^p)^2 + \sum_r^R \left[I(OAR_r) \sum_{j \in OAR_r} (D_j(n) - D_j^p)^2 \right] \quad \text{Ecuación 3}$$

donde $I(PTV)$ es el factor de importancia para el PTV e $I(OAR_r)$ es el factor de importancia para el r-ésimo OAR. Este balance se conoce como agresión relativa.

Usando modelos basados en datos empíricos, TCP y NTCP pueden obtenerse a partir de la distribución de dosis 3D en el PTV y los distintos OARs, definiendo

$$f(n) = f_{TCP, j \in PTV}[D_j(n)] \quad NTCP(n) = f_{NTCP, j \in OAR_r}[D_j(n)]$$

donde $f_{TCP,j}$ PTV y $f_{NTCP,j}$ OARr son los modelos funcionales que describen la probabilidad de control tumoral y la probabilidad de no encontrar complicaciones en tejidos normales, respectivamente.

Con este nuevo enfoque, pueden escogerse distintos criterios de optimización de la función coste. Por ejemplo:

- 1 -Maximizar TCP sujeto a un máximo de NTCP
- 2 -Minimizar NTCP sujeto a un mínimo de TCP
- 3 -Maximizar la probabilidad de control tumoral libre de complicaciones, conocida como $P+ = TCP \times (1 - NTCP)$

Los primeros trabajos de optimización usaban técnicas lineales de programación para satisfacer funciones objetivo, también lineales, del tipo dosis en OARs $d_i \leq d_{\max}$ y dosis en el PTV dentro de un cierto rango $d_{\min} \leq d_i \leq d_{\max}$. Este método tiene la ventaja de que da resultados positivos en todos los casos. Sin embargo, si el problema se plantea de tal forma que no tenga solución exacta, este enfoque no es capaz de dar soluciones aproximadas. Además, las funciones lineales pueden no ser apropiadas

para describir funciones coste con parámetros biológicos. Dicha limitación puede resolverse parcialmente usando métodos cuadráticos.

A principios de los 90 se comenzó a emplear un método de retroproyección filtrada para el problema de la optimización de la intensidad del haz. Análogamente al proceso utilizado en tomografía, en la que la transmisión a través del cuerpo se retroproyecta para tener la distribución de densidades, cuando se aplica a radioterapia se especifica primero la distribución de dosis deseada para obtener los perfiles de haces que la producen. No obstante, existen algunas diferencias importantes entre estos dos enfoques: mientras que en el caso de la tomografía siempre existe una distribución de densidades, en el caso de la optimización puede corresponder a una situación físicamente irrealizable con pesos negativos de los haces.

El método del gradiente descendente se aplica con frecuencia en el problema de la optimización en planificación inversa. Cuenta con la inmensa ventaja de ser computacionalmente rápido y fácil de implementar, aunque con el inconveniente de poder quedar atrapado en un mínimo relativo, lo cual puede ocurrir cuando se usan funciones objetivo complejas con muchas restricciones. Como quiera que este método de optimización analiza la derivada primera de la función objetivo, las iteraciones podrían converger en un mínimo relativo, con lo cual nunca se alcanzaría el mínimo absoluto de la función.

Un enfoque que evita los mínimos relativos es el método del *annealing* simulado, llamado así por el parecido con el modo en que un sistema alcanza su estado fundamental al disminuir lentamente su temperatura de forma controlada. La principal dificultad de este método es el gran número de iteraciones que requiere para llegar a la solución deseada.

PROCEDIMIENTO DIRECTO

Casos Tipo

Los pacientes de próstata pueden clasificarse en dos grandes grupos en función del estadio de su enfermedad y que deben ser diferenciados a la hora de aplicar las soluciones:

- Aquellos que tienen un riesgo de afectación ganglionar menor del 15%,

siguiendo la formula propuesta por Roach, que tiene en cuenta el PSA previo al tratamiento y el Gleason, solo recibirán tratamiento sobre la próstata y las vesículas seminales. [Roach et al, 1994]

- Los que sí presentan afectación ganglionar y por tanto habrá que tratarla conjuntamente con la próstata y las vesículas.

El diseño de la solución genérica o *class solution* va a ser diferente en cada uno de los casos ya que la geometría del PTV también cambia de manera significativa. Pasamos a una descripción detallada particular para cada una de estas dos situaciones.

Caso con bajo riesgo de afectación ganglionar

En este caso, como se ha dicho, tenemos como tumor la próstata y las vesículas, a los que se pretenden dar 80 Gy. La justificación del aumento de la dosis en el tumor, desde las dosis clásicas de 72 Gy, esta basada en la menor tasa de biopsias positivas al incrementar la dosis. Este hecho ha sido probado por Zelefsky en sus estudios de escalada de dosis desde 64,8 Gy hasta 81 Gy [Zelefsky et al. 2001].

La expansión o margen que se hace alrededor del tumor para determinar el PTV es de 1 cm excepto en la dirección del recto, en la cual es de 6 mm (Figura 1 A y B).

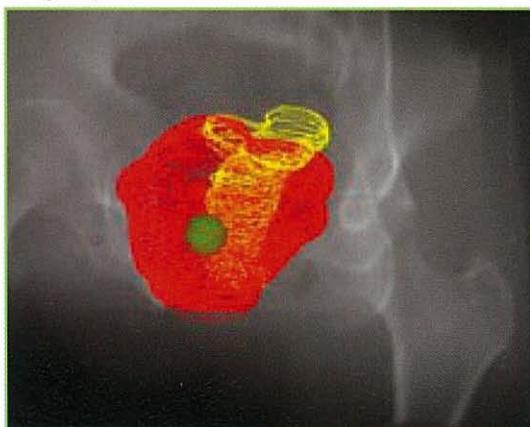


Figura 1A- Volumen de simetría cilíndrica por lo que únicamente se considera un volumen blanco (PTV de próstata y vesículas) y un órgano de riesgo, que es el recto.

Es precisamente en esta dirección donde el PTV presenta una concavidad que hace necesaria para conformarla modular los haces. Los otros órganos de riesgo a considerar, vejiga y cabezas femorales, al no penetrar en ninguna concavidad del PTV, únicamente nos obligaran a redistribuir las fluencias de los haces de manera que no se produzcan puntos superiores a las dosis máximas aceptables.



Figura 1B- Tres cortes ortogonales, en rojo el tumor, en morado la expansión de éste en el PTV y en amarillo el órgano de riesgo.

Los objetivos a conseguir son:

- Homogeneidad. Por tanto, el primer paso sería mantener el PTV entre el 95 y el 105% de la dosis prescrita.
- Esta homogeneidad deberá darse excepto en la intersección del PTV con el recto, donde buscaremos valores entre el 88% y el 95%.
- Por último el tercer objetivo sería dar la mínima dosis posible en el resto del recto alejado del PTV, y en vejiga y cabezas femorales, compatibles con las especificaciones anteriores.

En este tratamiento de próstata nos centramos pues, fundamentalmente en un PTV (próstata y vesículas) y en un órgano de riesgo (recto), además se intenta preservar en lo posible las cabezas femorales y la vejiga.

A la hora de seleccionar las incidencias, siguiendo las recomendaciones

descritas en el capítulo anterior, seleccionaremos las angulaciones preferentes a las cuales vamos a dar mayor fluencia que a las demás. En este caso van a ser dos: una en torno a los 90° y otra a los 270° . Al objeto de que los haces no estén totalmente enfrentados, partimos de un valor de 95° y 265° (figura 2).

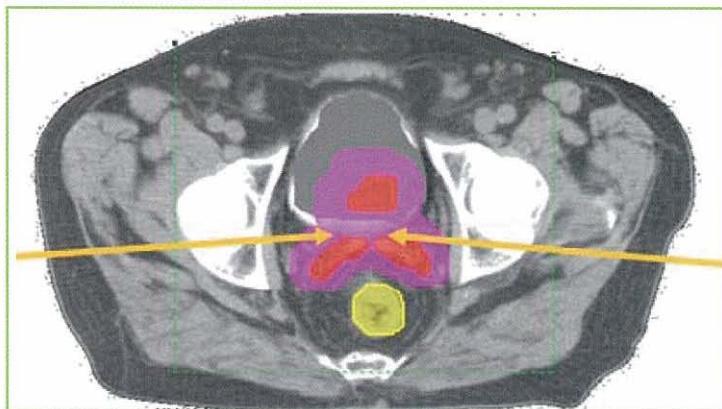


Figura 2- Angulaciones preferentes. En ellas la proyección de la intersección del PTV (morado) con el órgano de riesgo (amarillo) es mínima.

Las otras incidencias empleadas en esta técnica, para nuestra solución de clase se van a distribuir de forma aproximadamente equiespaciada y corresponden a ángulos de 0° , 52° , 155° , 205° y 308° , (figura 3) siendo, como hemos comentado, estas angulaciones orientativas ya que en cualquier caso son susceptibles de ser modificadas si con ello se protege mejor los órganos de riesgo sin detimento para la irradiación del PTV. Nuestra experiencia es que las modificaciones, cuando son necesarias, lo son todo lo más en torno a $\pm 5^\circ$ de las angulaciones previstas.

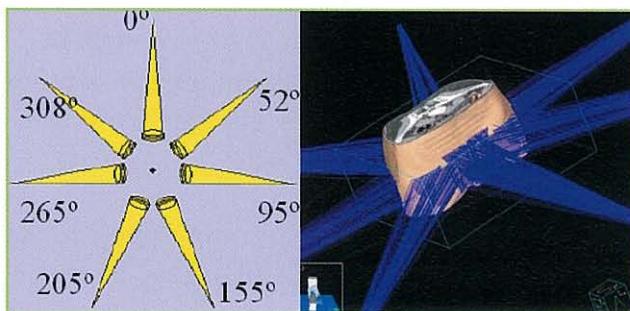


Figura 3- Ángulos de incidencia normalmente empleados en el tratamiento de la próstata con IMRT.

Cada uno de estos campos o incidencias son modulados por 2, 3 ó 4 segmentos, en la mayor parte de los casos. La elaboración de cada uno de ellos sigue las indicaciones siguientes:

- Segmento que engloba todo el PTV según el punto de vista del haz para esa incidencia.
- El recto obliga a subdividir el segmento anterior en dos zonas cada una de las cuales liberan el recto. Estos se realizan a partir de la copia del segmento anterior e irradiando la zona del PTV situada a uno y otro lado del recto.
- Además, para compensar los diferentes espesores de tejido del paciente se pueden crear segmentos que produzcan este efecto.

En las figuras 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se muestra como se generan estos haces. Existen planificadores en el mercado que nos permiten, mediante macros, generar de manera automática cada uno de estos haces, permitiendo en cualquier caso, retocar ligeramente algunos de ellos si fuese necesario. En cualquier caso esta sistemática de generación de segmentos puede implementarse algorítmicamente.

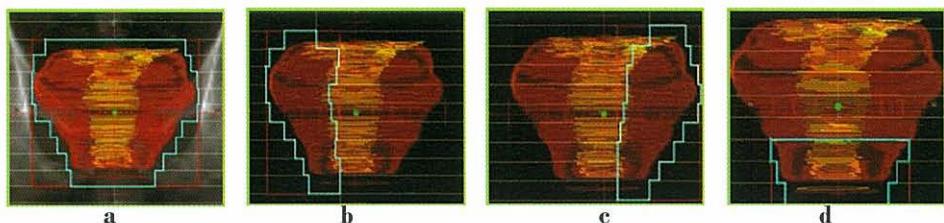


Figura 4- Segmentos del campo con incidencia a 0° de un tratamiento de próstata. En **a** tenemos el segmento que engloba todo el PTV sin apantallar el órgano de riesgo principal. En **b** y **c** tenemos los segmentos que protegen el recto y en **d** tenemos un segmento que compensa los diferentes espesores del paciente.

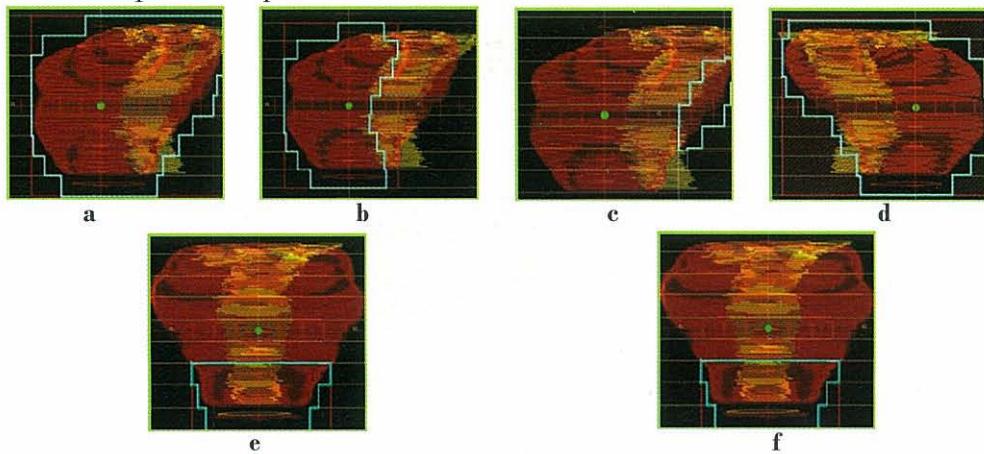


Figura 5- Segmentos del campo de incidencia a 52° , en **a** tenemos el segmento que engloba todo el PTV y en **b** y **c** los que liberan el recto. Debido a la simetría del problema, los segmentos del haz a 308° serán casi simétricos a los anteriores (segmentos **d**, **e** y **f**)

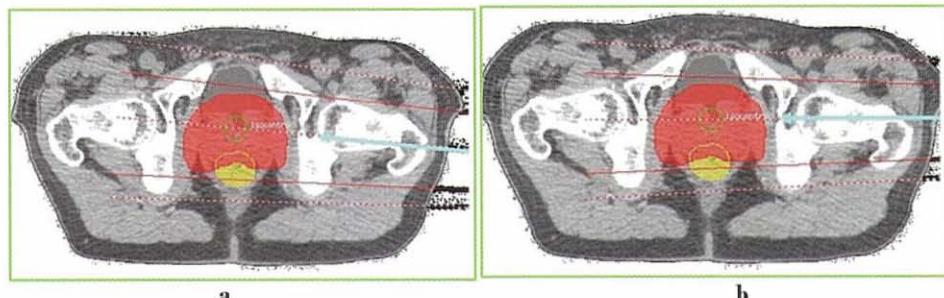


Figura 6- Búsqueda de la angulación óptima próxima a 95° . Al ser esta junto con 265° las únicas angulaciones en las que naturalmente se protege una parte importante del recto, éstas se modifican ligeramente hasta que quede la mayor zona posible del recto fuera del haz. Obsérvese en **b** como se mejora sensiblemente la protección del recto al seleccionar el ángulo de 91° .

Vemos como en la figura 6 , al modificar ligeramente la angulación inicial de la *class solution*, como se discutió en la figura 2, protegemos sensiblemente una porción mayor de OAR. Por tanto en estos dos haces, a 270° y 90° , siempre hay que buscar aquellas pequeñas modificaciones en la angulación del gantry (aquí a 265° y 95° , respectivamente) que naturalmente protejan más OAR sin dejar de irradiar todo el PTV.

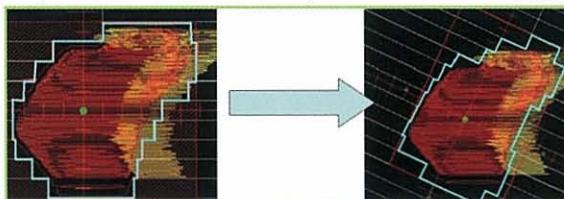


Figura 7- En las angulaciones de 95° y 265° , también se puede mejorar apreciablemente la protección del recto por un giro de colimador.

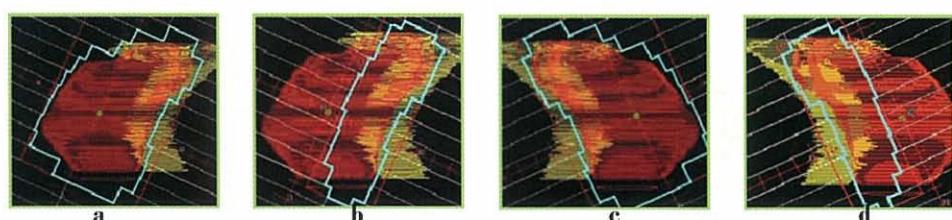


Figura 8- Segmentos correspondientes a los haces de 91° y 265°. Estos son los haces que naturalmente más recto protegen. Son los únicos en los que el segmento que irradia todo el PTV protege una cantidad apreciable de recto (más del 50%). En **a** y **e** se ven los haces principales de dichos segmentos, y en **b** y **d** los segmentos que van a compensar la mayor 'sombra' que hacen los segmentos que liberan recto de otras angulaciones, en las proximidades de este.

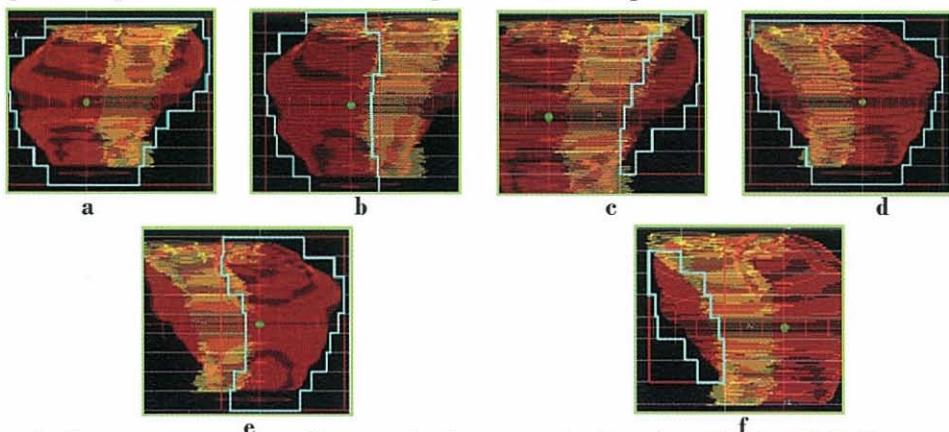


Figura 9- Segmentos correspondientes a los haces con incidencias a 155° y 205°. En este caso, tenemos dos tipos de segmentos, el **a** y el **d**, por un lado que son los que engloban todo el PTV y el **b**, **c**, **e** y **f** que son segmentos que liberan recto para las angulaciones lateral y contralateral.

Una vez construidos todos los segmentos, el paso siguiente será empezar a darles peso relativo. Comenzaremos pesando los segmentos que protegerán totalmente el órgano de riesgo. Los segmentos que, protegiendo el recto, tienen que intersecciar con su simétrico fuera del PTV (figura 10), serán menos promocionados, ya que se irradiaría con dosis altas una zona externa al PTV innecesaria. El peso que demos a estos segmentos, siempre va a ser menor que el peso dado a sus complementarios dentro de las mismas angulaciones.

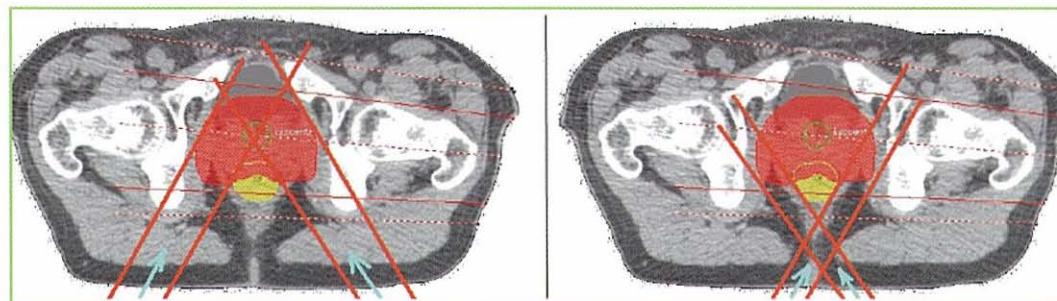


Figura 10- A la izquierda tenemos dos segmentos que protegen recto correspondientes a las angulaciones de 155° y de 205°. Gran parte de su intersección está dentro del PTV. A la derecha tenemos los complementarios a los anteriores con las mismas angulaciones que estos, cuya intersección se sitúan completamente fuera del recto. El peso de estos últimos debe ser menor que los de la figura izquierda.

Así mismo tenemos que favorecer aquellas angulaciones de colimador en las cuales se cubra mejor el PTV, como se ve en la figura 7.

En la figura 11 vemos el resultado de pesar únicamente los segmentos que protegen recto y los segmentos que engloban todo el PTV a 265° y 91° . Se consigue liberar bien el recto, pero la homogeneidad en el interior del PTV todavía no cumple los objetivos requeridos, ya que se encuentra entre el 70% y el 110% de la dosis prescrita.

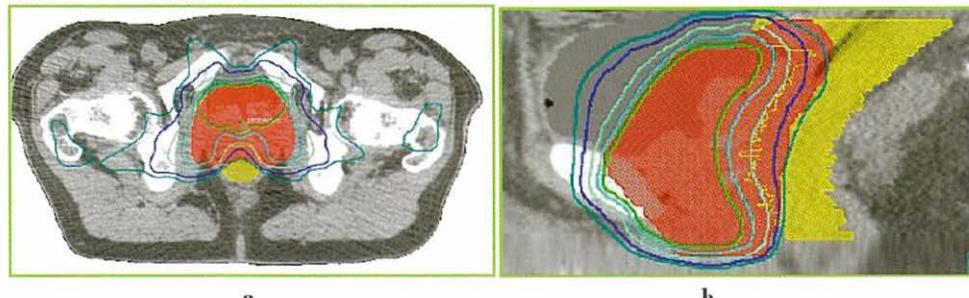


Figura 11- Resultado de administrar una fluencia de 100 a todos los segmentos que protegen recto directos y una fluencia de 20 a los contralaterales. También se le ha aplicado una fluencia de 150 a los haces principales a 91° y 265° ya que son los que naturalmente más recto protegen. Las curvas que se ven de dentro hacia fuera son 108%, 95%, 88%, 75%, 60% y 50% de la dosis prescrita.

El paso siguiente será empezar a pesar los segmentos los segmentos para compensar la mayor 'sombra' dentro de estas mismas angulaciones, 265° y 91° . Se consigue una mejoría evidente en la homogeneidad dentro del PTV como se ve en la figura 12.

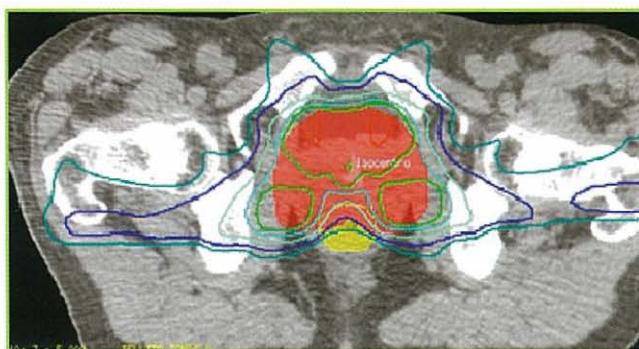


Figura 12- Mejoría obtenida como resultado de aumentar la fluencia de los haces que compensan fluencia situados a 91° y 265° .

El último paso sería pesar los segmentos que engloban todo el PTV con la mínima fluencia que nos haga cumplir los objetivos. En la figura 13 vemos los resultados después de pesar estos segmentos. Obsérvese que hemos logrado que el volumen del PTV que no interseca con el recto esté cubierto por la isodosis del 95% (línea verde) y que el límite inferior del PTV que intersecta con el recto esté cubierto con la isodosis del 88% (primera línea color celeste). Al recto le va a llegar la mínima dosis, compatible con los objetivos.

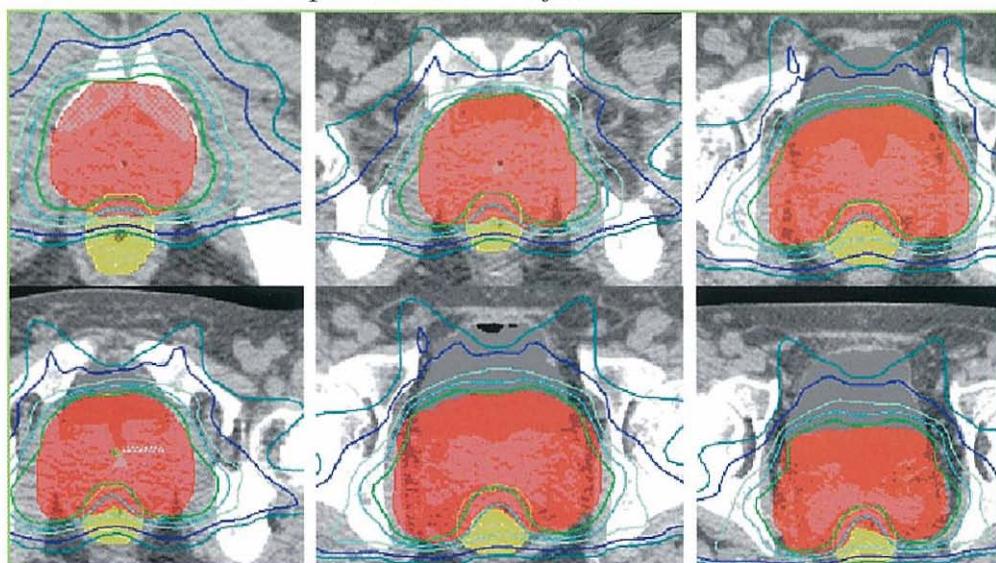


Figura 13- Resultado final con los haces que engloban todo el PTV en diferentes cortes.

No obstante, si requiriéramos que le llegase menos dosis, lo conseguiríamos relajando algo más la homogeneidad dentro del PTV. En este caso tomaríamos como isodosis de cubrimiento la del 88%.

La experiencia con este tipo de tratamientos nos ha llevado a unos pesos estándar de partida, los cuales, con pequeñas modificaciones, llegan a cumplir los requerimientos clínicos. En la tabla 1 podemos ver la distribución de segmentos y los pesos relativos para el caso descrito con anterioridad.

Tabla 1- Pesos relativos de partida de cada uno de los segmentos.

Angulación	Tipo de Segmento	Peso relativo de partida
0°	Completo	20
0°	Protección recto	80
0°	Protección recto	80
0°	Compensación fluencia	Mínimo compatible con los requerimientos
52°	Completo	90
52°	Protección recto	110
52°	Protección recto contralateral	20
95°	Completo	180
95°	Compensación fluencia	60
155°	Completo	50
155°	Protección recto	90
155°	Protección recto contralateral	20
205°	Completo	50
205°	Protección recto	90
205°	Protección recto contralateral	20
265°	Completo	180
265°	Compensación fluencia	60
308°	Completo	90
308°	Protección recto	110
308°	Protección recto contralateral	20

No obstante, existen programas de libre distribución para ayudar a la mejor elección de las fluencias óptimas para cada segmento (Arrans et al. 2003).

El histograma dosis-volumen del tratamiento es el representado en la figura 14.

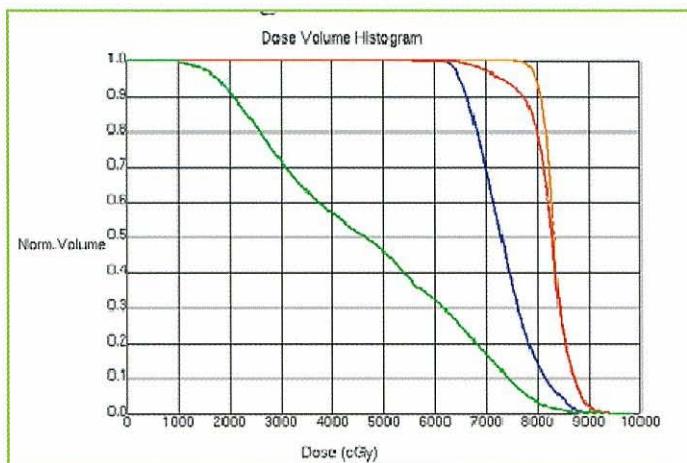
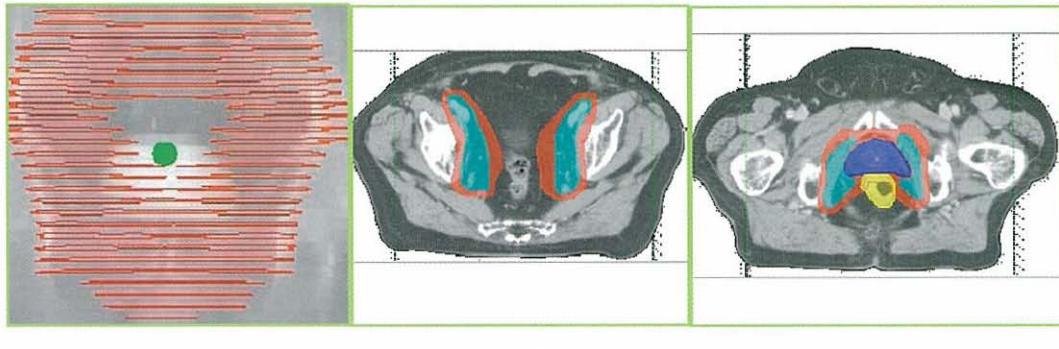


Figura 14- Histograma dosis volumen obtenido. Tenemos en naranja la dosis obtenida por el volumen tumoral, en rojo el PTV en el cual también está incluida su intersección con el recto (verde) y en azul, la intersección del recto con el PTV.

Caso con alto riesgo de afectación ganglionar

Cuando existe un riesgo de invasión ganglionar mayor del 15%, el estudio de la RTOG 9413 [Roach et al, 2003] ha mostrado una mejora en la supervivencia libre de progresión cuando los pacientes reciben radioterapia ganglionar, cuando se compara con un grupo con las mismas características que sólo recibieron irradiación sobre próstata y vesículas seminales. El volumen de irradiación resultante condiciona un planteamiento distinto al anteriormente descrito en cuanto al diseño de los campos de irradiación. Este tipo de pacientes recibe una primera serie en la que se irradian PTV de próstata, vesículas y cadenas ganglionares hasta 46,8 Gy. Posteriormente se llega hasta 80 Gy irradiando solo el PTV de la próstata y las vesículas, por lo que esta segunda parte del tratamiento sería perfectamente resoluble mediante el procedimiento anterior usado para la próstata sencilla.

El primer paso será situar el isocentro en la posición más favorable, según lo mencionado en las ecuaciones 2 y 3. En la figura 15 podemos observar que existen dos zonas muy diferenciadas en el PTV inicial: una inferior muy similar al caso estudiado anteriormente y otra superior que presenta una geometría distinta pero bien definida a su vez. Según lo dicho, situaremos el isocentro en la zona de transición entre estas dos regiones. Con esto favoreceremos que los cambios de fluencia entre la parte inferior y superior para las distintas angulaciones, no lleguen a provocar zonas de supra e infradosificación.



a

b

c

Figura 15- Próstata con cadenas ganglionares. Existen dos zonas geométricamente muy bien definidas en el volumen de tratamiento, como puede verse en b y c. El isocentro (punto verde en a) lo colocaremos en la zona de transición entre ambas.

Una vez posicionado el isocentro, decidiremos las angulaciones preferentes de partida (17° , 90° , 180° , 270° y 343°). Las angulaciones de 17° , 180° y 343° se han escogido debido a que provocan menor sombra de las cadenas ganglionares. En el caso de 270° y 90° , la elección viene condicionada porque son aquellas para las que la proyección de la intersección de los OAR con el PTV es menor, sobre todo desde el isocentro hacia abajo, es decir, en la región inferior del PTV. Las otras angulaciones (55° , 142° , 220° y 308°) se introducen a fin de mejorar la uniformidad en la entrada de los haces, evitando la generación de puntos calientes en ella. Más concretamente, en las posteriores de 142° y 220° , se ha buscado que su divergencia se acople lo mejor posible a la geometría del PTV en la región inferior (figura 16).

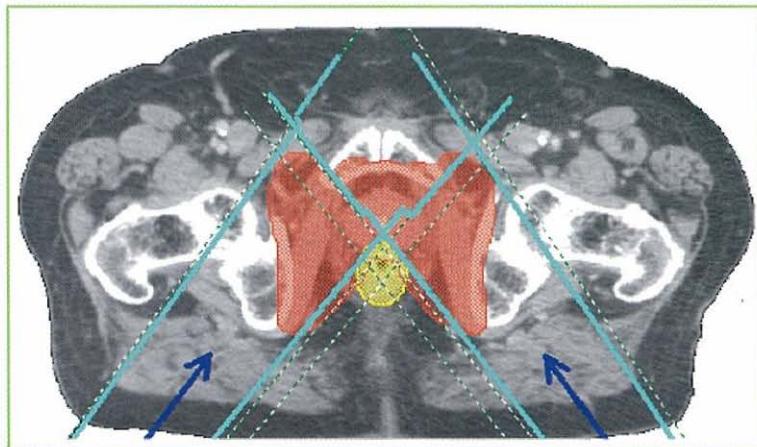


Figura 16- Angulaciones posteriores a 142° y 220° siguiendo la divergencia de la parte inferior y posterior del PTV.

A la hora de generar los segmentos, ya que el PTV no presenta la misma forma en los diferentes cortes, la segmentación de cada una de estas angulaciones será función de la sombra que a ese nivel produzca el PTV. En la figura 17 podemos ver algunos de los cortes seleccionados para la búsqueda de los segmentos a usar en la modulación, y la distribución de la dosis resultante. En la figura 18 podemos ver la distribución volumétrica de la isodosis del 95%.

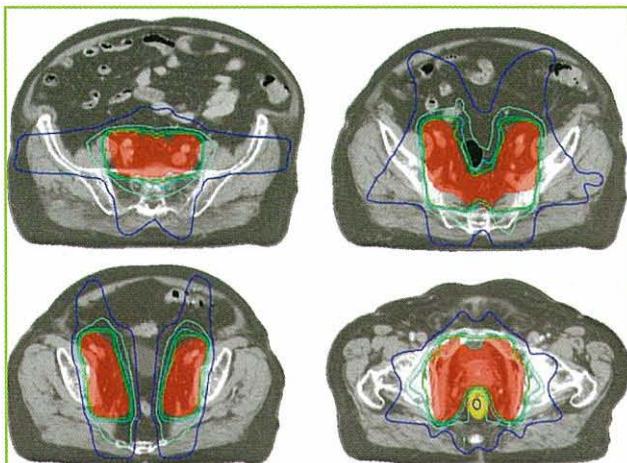


Figura 17- Segmentación a diferentes niveles . Las isodosis son de dentro hacia fuera, verde 95% 90, 70 y 50% en azul.

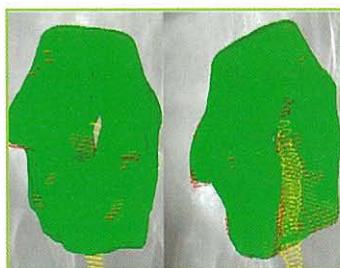


Figura 18- Isodosis del 95%

Como resultado de estas acciones podemos ver los HDV correspondientes en la figura 19.

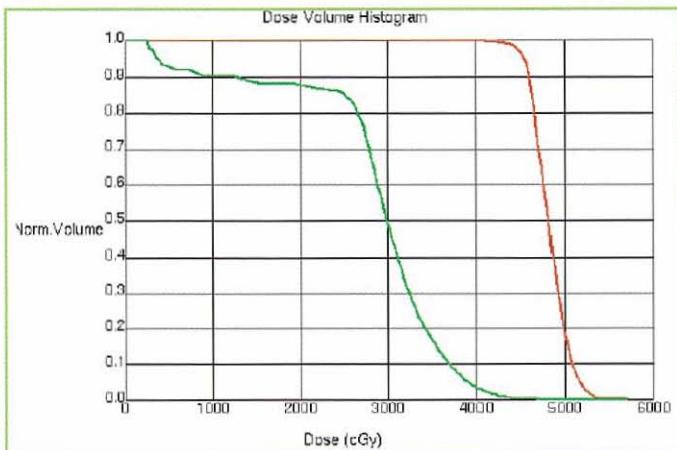


Figura 19- Histograma dosis-volumen obtenido en esta primera serie con irradiación de cadenas ganglionares. El PTV está en rojo y en verde el recto.

Verificación. Criterios de Aceptación del Tratamiento desde el Punto de Vista Dosimétrico

En la verificación de los tratamientos de próstata se deben de utilizar procedimientos que nos den una seguridad de que la distribución de dosis liberada se corresponde con la distribución de dosis calculada y aprobada con unas determinadas tolerancias.

Normalmente se utiliza un maniquí de dimensiones similares a una pelvis humana en el cual somos capaces de situar cámaras de ionización y películas radiográficas. A este maniquí, previamente introducido en nuestros sistema de planificación, se le traslada el mismo plan de tratamiento que al paciente y se libera en el acelerador este tratamiento, bien con la cámara de ionización para la verificación de las dosis absoluta, bien con películas radiográficas para la verificación de la distribución relativa de dosis. Es comúnmente aceptado que estas tolerancias son de un 3% para la dosis absoluta en el punto de prescripción y la utilización del índice gamma para la comparación de distribuciones de dosis. En este índice gamma, la tolerancia habitual es del 3% para la dosis y de 3 mm como máxima distancia de coincidencia de dosis para las zonas de alto gradien-

te. Se requiere que el número de puntos de la matriz de dosis que no cumplan este requerimiento, sea inferior al 5%.

Los equipos dosimétricos habitualmente empleados para este tipo de verificaciones son: cámaras de ionización para la verificación de la dosis en un punto determinado y placas radiográficas o cualquier otro sistema dosimétrico 2D para verificar las distribuciones de dosis.

El procedimiento general será pues, aceptación del tratamiento, traslado de este mismo tratamiento a un maniquí de verificación, irradiación del maniquí y posterior análisis de los resultados. Existen numerosos maniquíes en el mercado, los más comunes son aquellos con unas dimensiones parecidas a la pelvis humana y que nos permiten alojar cámaras de ionización y películas radiográficas o radiocrómicas. Un ejemplo de maniquí que nos permite posicionar en diferentes sitios una cámara de ionización y situar las películas también en diferentes localizaciones dentro de un cubo estanco lo podemos ver en la figura 20.



Figura 20- Maniquí de verificación para IMRT. Nos permite alojar películas en diferentes posiciones para dosimetría relativa y una cámara de ionización también en diferentes sitios para dosimetría absoluta.

El procedimiento general es el que se ve en la figura 21. En esta figura, en **a** tenemos el plan aceptado, en **b** y **c** este plan es trasladado y recalculado en el maniquí. En **d** y **e** se irradia el maniquí con cámara de ionización para la dosimetría absoluta y en **e** con película para la relativa y por fin en **f** obtenemos la placa revelada para estimar la dosis relativa.

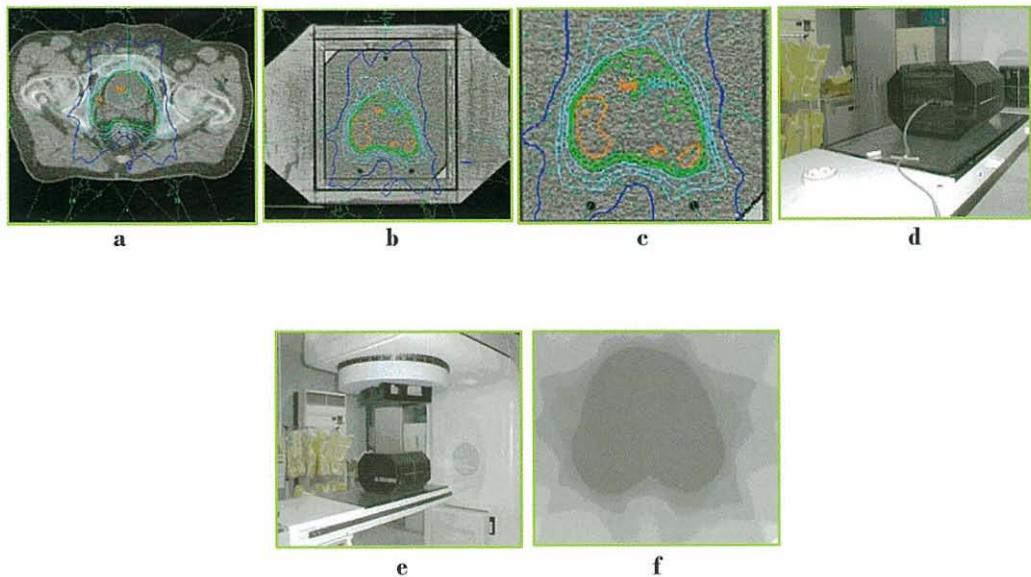


Figura 21- Pasos del procedimiento general para la verificación del tratamiento.

En la figura 22 vemos el análisis gamma de estas dos matrices de dosis y la buena correspondencia en este caso entre la distribución calculada y la suministrada.

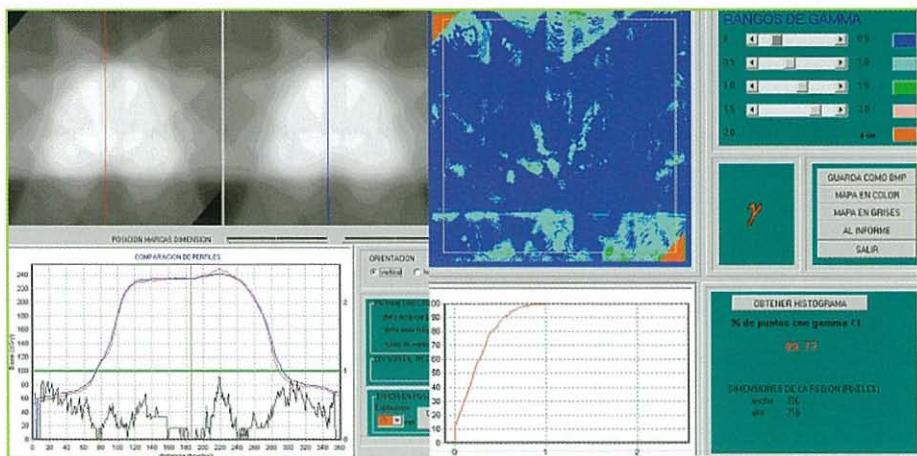


Figura 22- Análisis gamma de las distribuciones en la matriz de dosis proporcionada por el planificado y la obtenida mediante dosimetría fotográfica. Se ha obtenido para un criterio del 3% y 3 mm.

Hay que tener presente que el procedimiento expuesto nos sirve para detectar posibles errores en toda la cadena: cálculo del planificador, exportación al acelerador y liberación en el acelerador. Si no sale esta verificación dentro de los criterios de aceptabilidad, lo primero que debería hacerse es revisar todo el procedimiento dosimétrico por si se hubiera cometido alguna errata en cualquier paso y en segundo lugar y después de asegurarnos que no se ha cometido ninguna errata en esta etapa, se investigaría donde está el error, si en el acelerador (mala calibración en la posición de las láminas, cambio en los perfiles....) o en el planificador, por tener segmentos comprometidos en los que sabemos que el planificador falle.

Bibliografía

- 1- Arráns R, Gallardo MI, Roselló J and Sánchez-Doblado F. Computer optimization of class solutions designed on a beam segmentation basis. *Radioter. Oncol.* 69(3), 315-321. 2003.
- 2- Arráns R, Gallardo MI, Roselló J and Sánchez-Doblado F. Additional dose constraints for analytical beam weighting optimization in IMRT. *Radioter. Oncol.* 75, 224-226. 2005.
- 3- Bahr GK, Kereiakes JG, Horwitz, H, Finney R, Galvin, J, Goode K: " The method of linear programming applied to radiation treatment planning". *Radiology:* (91), 686-693, 1968.
- 4- Bortfeld T, Bürkelbach J, Boesecke R, Schegel W: "Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy". *Phys. Med. Biol:* (35), 1423-1434, 1990.
- 5- Damen EMF, Brugmans MJP, Van der Horst A et al. Planning, computer optimization and dosimetric verification of a segmented irradiation technique for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 49, 1183-1195, 2001.
- 6- De Meerleer GO, Vakaet LAML, De Gersem WRT et al. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47(3), 639-648, 2000.
- 7- Gustafsson A, Lind BK, Brahme A: "A generalised pencil beam algorithm for optimisation of radiation therapy". *Med. Phys:* (21), 343-356, 1994.
- 8- Gonzalez A, Ruiz JC, Nuñez L, Perez Calatayud J, Sanchez-Doblado F, Lopez Torrecilla J. 2001. Diseño de un maniquí para verificaciones dosimétrico-geométricas de tratamientos con intensidad modulada. *Física Médica* 2: 5-8
- 9- Hodes L: "Semiautomatic optimisation of external beam radiation therapy planning". *Radiology:* (110), 191-196, 1974.
- 10- Holmes T, Mackie TR, Simpkin D, Reckwerd P: "A unified approach to the optimisation of brachytherapy and external beam dosimetry". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys:* (20), 859-873, 1991.
- 11- Hope CS, Laurie MJE, Orr JS, Halnan, KE: "Optimisation of X-ray treatment planning by computer judgement". *Phys. Med. Biol:* (2), 531-542, 1967.
- 12- Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. 1998. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 25: 656-61
- 13- Morill SM, Lane RG, Jacobson G, Rosen I: "Treatment planning optimisation using constrained simulated annealing". *Phys. Med. Biol:* (36), 1341-1361, 1991.

- 14- Purdy JA and Starkshall G: "A practical Guide to 3-D Planning and Conformal Therapy". Advanced Medical Publishing. Madison, 1999.
- 15- Redpath AT, Vickery BL, Wright DH: "A new technique for radiotherapy using quadratic programming". Phys. Med. Biol: (21), 781-791, 1976.
- 16- Sonderman D, Abrahamson PG: "Radiotherapy treatment design using mathematical programming models". Op. Res. (33), 705-725, 1985.
- 17- Sternick ES: "The theory and practice of Intensity Modulated Radiation Therapy". Advanced Medical Publishing. Madison, 1997.
- 18- Rosen II, Lane RG, Morill SM, Belli JA: "Treatment plan optimisation using linear programming". Med. Phys: (18), 141-152, 1991.
- 19- Rosello J, Sanchez-Doblado F. 2005. Film Analyzer for Radiotherapy. ISBN: 84-96377-48-2. SPAIN
- 20- Sanchez-Doblado F, Capote R, Leal A, Rosello JV, Lagares JI, et al. 2005a. Microionization chamber for reference dosimetry in IMRT verification: clinical implications on OAR dosimetric errors. Phys Med Biol 50: 959-70
- 21- Sanchez-Doblado F, Capote R, Rosello JV, Leal A, Lagares JI, et al. 2005b. Micro ionization chamber dosimetry in IMRT verification: clinical implications of dosimetric errors in the PTV. Radiother Oncol 75: 342-8
- 22- Webb S: "Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing: 2. Inclusion of scatter in the 2D technique". Phys. Med. Biol: (36), 1227-1237, 1991.
- 23- Webb S: "Optimisation by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator". Phys. Med. Biol: (36), 1201-1226, 1991.
- 24- Webb S: "Optimisation by simulated annealing of three-dimensional, conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator: II". Phys. Med. Biol: (37), 1689-1704, 1992.
- 25- Webb S: "The Physics of three-dimensional radiation therapy: conformal radiotherapy, radiosurgery and treatment planning" Bristol: IOP publishing, 1993.
- 26- Webb S. 2003. Historical Perspective on IMRT. In Intensity-Modulated Radiation Therapy. The state of the art, ed. TM JR Palta, pp. 1-24. Wisconsin: Medical Physics
- 27- Webb S. 2005. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): a clinical reality for cancer treatment, "any fool can understand this". The 2004 Silvanus Thompson Memorial Lecture. Br J Radiol 78 Spec No 2: S64-72

- 28-** Webb S, Hartmann G, Echner G, Schlegel W. 2003. Intensity-modulated radiation therapy using a variable-aperture collimator. *Phys Med Biol* 48:
- 29-** Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, et al. 2001. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 166: 876-81.

capítulo

Braquiterapia en Próstata. Aspectos Físicos

José Pérez-Calatayud

Servicio de Radiofísica

HOSPITAL LA FE- VALENCIA

Javier Vivanco Parellada

Servicio de Radiofísica

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS - OVIEDO

CONTENIDO

Fuentes LDR y HDR. Características físicas y dosimétricas • Técnicas y sistemas de carga • Dosimetría física • Dosimetría clínica • Programa de control de calidad • Radioprotección

En los últimos años ha resurgido el interés en el papel de la braquiterapia (BT) prostática, bien sea de baja tasa de dosis (LDR) en implantes permanentes como de alta tasa de dosis (HDR) en fracciones, sola o combinada con radioterapia externa. Este resurgimiento en su empleo viene motivado por la disposición de nuevas fuentes (nuevas energías y tasas) y equipos de carga, de nuevos sistemas de imagen en tres dimensiones y del avance en los sistemas de planificación computarizados (SP) que aprovechan las mejoras anteriores, lo que en conjunto aumenta la precisión en la localización y suministro de las dosis, minimizando las complicaciones tanto urinarias como rectales y de disfunción sexual. Entra en juego también la comodidad de una única sesión quirúrgica ambulatoria en el caso de la braquiterapia de baja tasa de dosis, o de dos o tres en el de la alta tasa de dosis.

En este capítulo se reflejan los aspectos de radiofísica involucrados en esta modalidad, recomendándose la lectura del informe del TG-64 de la AAPM¹, dedicado a la BT con implantes permanentes, que aunque del año 1999, ya recoge los aspectos fundamentales asociados a esta modalidad.

Fuentes: LDR y HDR. Características Físicas y Dosimétricas

Aspectos comunes a todas las fuentes utilizadas en braquiterapia, y por descontado a las empleadas en el tratamiento de la próstata, deben ser su encapsulamiento sellado y duradero, su disponibilidad en distintas actividades, la existencia de patrones para la determinación de las magnitud-

des de referencia, la existencia de parámetros dosimétricos estandarizados aplicables a los sistemas de planificación, su visibilidad bajo los diferentes sistemas de imagen disponibles (radiográficos, ecográficos, TAC, MRI) y su compatibilidad con los distintos diseños de sistemas de suministro (aplicadores, agujas, catéteres).

HDR

En esta modalidad de braquiterapia se utiliza el ^{192}Ir , cuyo período de semidesintegración ($T_{1/2}$) es de 73,83 días y decae principalmente por emisión beta y captura electrónica a estados excitados de ^{192}Pt y ^{192}Os . Posteriormente decaen a sus estados fundamentales mediante la emisión de rayos gamma. El espectro de rayos gamma del ^{192}Ir es complejo, y el promedio de energía de los rayos gamma emitidos es de 0,38 MeV. Para aspectos de radioprotección, la capa hemirreductora de este radionucleido es de 2,5 mm de Pb. El ^{192}Ir se encuentra disponible en forma de fuentes pequeñas y con actividades muy altas debido a la alta actividad específica de este radionucleido.

El tipo de implante que utiliza esta modalidad de braquiterapia es el llamado "**implante temporal**", que tiene una duración de unos 10 minutos por implante, y dos o tres implantes por tratamiento, en tratamiento exclusivo o en combinación con radioterapia externa, mediante sistemas de carga automática y remota.

LDR

Los radionucleidos más utilizados actualmente en esta modalidad son el ^{125}I y el ^{103}Pd .

El ^{125}I tiene un $T_{1/2}$ de 59,6 días, decayendo por captura electrónica a un estado excitado del ^{125}Te y de ahí al estado fundamental con la emisión de rayos gamma de 35,5 keV. También emite rayos X característicos en el rango de 27 a 32 keV. Una de las ventajas de este radionucleido es la baja energía de los fotones que emite, que facilita la reducción a la exposición a las radiaciones alrededor del paciente. La capa hemirreductora para los fotones emitidos por fuentes encapsuladas de este radionucleido es de 0,025 mm de Pb. Este radionucleido se encuentra disponible en fuentes de pequeño tamaño, llamadas semillas, y de distintas tasas de kerma de referencia en aire (TKRA) o acti-

vidades (entre 0,4-1,0 U o 0,3-0,8 mCi) y se suministran sueltas, precargadas y insertadas en hilo de sutura, compatibles con los distintos sistemas de carga.

El tipo de implante que utiliza este sistema de braquiterapia es el llamado "**implante permanente**", en el que las fuentes permanecen implantadas en el paciente hasta su completo decaimiento y en el que la mayor parte de la dosis se suministra en aproximadamente 3 períodos de semidesintegración, esto es, unos 6 meses en el caso de este radionucleido.

El ^{103}Pd tiene un $T_{1/2}$ de 17 días y decae emitiendo rayos X característicos en el rango de energía de 20 a 23 keV, y electrones Auger. La energía media ponderada de los fotones que emite es de 20,7 keV y la capa hemirreductora de las fuentes encapsuladas de este radionucleido es de 0,004 mm de Pb. Valores típicos de TKRA o actividad son 1,4-3,5 U (1,1-2,7 mCi). Su utilización principal es en **implantes permanentes**, lo mismo que en el caso anterior, pero con este radionucleido se han fabricado fuentes de alta actividad que han hecho posible implantes temporales. Tiene en común con el caso anterior su baja energía que lo hace atractivo en relación a la radioprotección, y su período de semidesintegración más corto hace que la mayor parte de la dosis la suministre en menos de dos meses. Se presenta comercialmente en varios modelos, también conocidos como semillas, aunque menos que en el caso anterior, adaptables a los distintos sistemas de carga. Ambos tipos de fuentes vienen normalmente encapsuladas en vainas de titanio de 4,5 mm de longitud y 0,8 mm de diámetro externo.

Todas las recomendaciones indican la necesidad de especificar las fuentes en BT en TKRA, en unidades de $\mu\text{Gyh}^{-1}\text{m}^2$, siendo la unidad más utilizada la conocida como 1U = $1\mu\text{Gyh}^{-1}\text{m}^2$; no obstante, debido a su arraigo clínico se sigue utilizando la magnitud actividad, en unidades de Ci o mCi. Para evitar posibles errores sistemáticos en la conversión de TKRA a actividad, debe seguirse estrictamente la recomendación de la AAPM (TG-43 U1)², en la que se establecen, con independencia del modelo concreto de semilla, las relaciones:

$$\begin{aligned}1 \text{ mCi} &= 1,270 \text{ U para } ^{125}\text{I} \\1 \text{ mCi} &= 1,293 \text{ U para } ^{103}\text{Pd}\end{aligned}$$

Para las fuentes (semillas) de ambos radionucleidos, de las que existen alrededor de 20 modelos de ^{125}I y de 5 a 6 de ^{103}Pd , se deben exigir los mismos requisitos de tamaño pequeño, dosis alta por actividad, distribución lo más isotrópica posible alrededor de la fuente, penetración limitada y parámetros dosimétricos disponibles y avalados por organizaciones científicas reconocidas.

En el tratamiento mediante braquiterapia del cáncer de próstata, el empleo de cada una de las técnicas posibles, HDR, sola o en combinación con radioterapia externa, o LDR, bien utilizando ^{125}I o ^{103}Pd , tiene sus ventajas e inconvenientes desde el punto de vista de los aspectos físicos.

En el caso de la HDR es de destacar su mayor capacidad de optimización en la distribución de la dosis y su mayor precisión, por la capacidad de los sistemas de planificación, la visibilidad de las agujas en los sistemas de imagen y la corta duración de la aplicación. También sería despreciable la dosis recibida por el personal profesionalmente expuesto, aunque, en contrapartida, el riesgo de accidente con posibilidad de exposiciones elevadas es mayor. Al suministrarse dosis muy altas en un espacio de tiempo corto, las exigencias en cuestión de calidad son muy altas.

En el caso de la LDR, la baja energía de las semillas utilizadas hace que los riesgos de irradiación para el personal profesionalmente expuesto sean bajos y también, con las precauciones adecuadas, para las personas próximas al paciente, cuyo implante será permanente, y para el propio paciente, ya que al suministrarse la mayoría de la dosis en este tipo de implantes en aproximadamente tres períodos de semi-desintegración, unas pocas semanas o meses dependiendo del radionucleido utilizado, no parece grande el riesgo de carcinogénesis inducida por la radiación. Sin embargo, la precisión en su colocación, o mejor en el mantenimiento de su geometría a lo largo del tiempo no es la misma debido a la duración del implante y los posibles desplazamientos de las semillas durante el mismo (migración). Se impone una planificación previa del tratamiento (preplanificación), y aunque hay mejoras evidentes en la capacidad de los sistemas de planificación para la optimización de la distribución de la dosis, por la razón anteriormente citada se hace recomendable la dosimetría postimplante.

Por último hay que resaltar la existencia de nuevas fuentes para la aplicación en BT prostática de LDR. Una de ellas es el ¹⁰³Pd en forma de hilos de longitud variable de 1-5 cm. Con este modelo se intentan solventar los problemas de migración y movimiento en la próstata así como mejorar su visualización en ecografía. El nombre comercial de este modelo es RadioCoil (Meigooni 2006). Otra nueva fuente es el ¹³¹Cs, que es un emisor gamma con los picos más intensos en la región de 29-34 keV. Destaca su bajo T_{1/2}, que es de 9.7 días. Su uso se basa en estudios radiobiológicos (Brenner 2002, Armpilia 2003) en los que se constata que el uso de isótopos de vida corta es mucho más efectivo biológicamente en BT de próstata. El objetivo principal en la búsqueda de nuevos modelos de fuentes es la mejora de la señal ecográfica, de manera que sea suficiente para permitir su localización, lo que permitiría el cálculo dinámico de la dosis (véase más adelante), a la vez que realizar todos los planes con ecografía lo que simplificaría enormemente el proceso en tiempo y medios.

Técnicas y Sistemas de Carga

Estos tipos de implantes utilizan fundamentalmente dos sistemas de carga, **manual directa y diferida remota**, en este último caso automática.

De **carga manual** son los implantes de semillas de LDR en su gran mayoría, aunque recientemente se ha desarrollado un sistema de carga diferida de semillas semiautomático (SeedSelectron) por parte de la casa Nucletron. En los sistemas de carga manual las semillas se van depositando en las distintas agujas, en distintas posiciones, bien sea mediante proyectores tipo pistola (aplicadores Mick), agujas precargadas con semillas o semillas ensartadas en hilo de sutura.

Los implantes de HDR son siempre de carga diferida remota y emplean una fuente única albergada en un contenedor blindado con radiación de fuga muy pequeña o despreciable. El paso de la fuente a las distintas agujas y posiciones dentro de ellas, se realiza a través de tubos de transferencia flexibles, permitiendo cierta movilidad del equipo y/o del paciente.

La única técnica empleada hoy en día prácticamente para la realización de los implantes de próstata es la transperineal, y el equipo y los accesorios utilizados son los mismos para los dos tipos de implantes. El equipo

principal incluye el ecógrafo con la sonda rectal, el dispositivo motor a pasos (*stepper*) que mueve la sonda, la plantilla perineal y el conjunto estabilizador que se monta sobre el suelo o sobre la mesa. El ecógrafo normalmente es de tipo móvil y dispone de un software especial que muestra en la pantalla el patrón de rejilla de la plantilla. El dispositivo de movimiento a pasos se fija al estabilizador y a la sonda rectal, restringiendo el movimiento de esta solamente a su entrada y salida del paciente con los pasos precisos. La plantilla para las agujas dispone de agujeros para 17 ó 18 agujas normalizadas, colocados generalmente en una matriz cuadrada de 13x13 con 5 mm de separación entre las filas y columna numeradas.

En cuanto a las técnicas de planificación del tratamiento hay que distinguir entre las empleadas en los dos tipos de implante. Las más avanzadas y fiables son las utilizadas en HDR ya que en este caso los sistemas de cálculo trabajan sobre la posición real de las agujas y su posición en el tejido prostático, fácilmente distinguibles en las imágenes de ultrasonidos.

LDR

En el caso de la LDR hay que tener en cuenta el posible desplazamiento de las semillas al retirar las agujas y la dificultad de su visibilidad con dicho sistema de imagen, y por lo tanto la imposibilidad de calcular sobre la posición real de las semillas, siempre que además se disponga del sistema de cálculo adecuado.

Por ello, uno de los sistemas todavía ampliamente utilizado en la planificación de los implantes con LDR sigue siendo la planificación previa (**preplanificación**). Dado que el proceso de implantación de las agujas y semillas es de tipo quirúrgico, su rapidez es importante. Debido a ello, dependiendo de las herramientas de tratamiento de imágenes y de cálculo y optimización de que se disponga, es indispensable realizar la planificación con anterioridad. El cálculo de dosis para la posición concreta de las semillas se realiza en la planificación posterior (**posplanificación**).

Aunque lleva tiempo, la preplanificación es muy importante ya que permite tener en cuenta la anatomía del paciente y cualquier problema técnico que se pueda presentar. El primer paso en la preplanifica-

ción es la realización del estudio volumétrico de la próstata mediante ecografía transrectal. Suele realizarse 2 ó 3 semanas antes del implante para limitar los cambios en la próstata sobre todo en pacientes con tratamiento hormonal. Se obtienen imágenes axiales consecutivas a intervalos de 5 mm desde la base de la próstata hasta el ápex, superponiendo en cada imagen el patrón de agujeros de la plantilla. En cada una de las imágenes se deben delimitar el contorno de la próstata, la uretra prostática y la pared rectal, así como determinar la posible interferencia del arco pélvico, que puede ensombrecer partes de la próstata haciendo difícil o imposible la implantación de semillas en las mismas. Por último permite una estimación del número de semillas necesarias y de su TKRA, imprescindibles a la hora de efectuar el pedido, bien sea a través del cálculo previo o de nomogramas basados en las dimensiones de la próstata obtenidas mediante las imágenes ecográficas.

El siguiente paso consiste en planificar la distribución de las semillas en el volumen y calcular la correspondiente distribución de dosis que proporciona, de manera que se consiga suministrar lo más homogéneamente la dosis prescrita a la próstata, manteniendo las dosis en los órganos críticos dentro de los límites establecidos. Hay distintos abordajes en la distribución de las semillas, sin que ninguno de ellos pueda considerarse el óptimo.

El llamado clásico, o de **carga uniforme**, que consiste en espaciar las semillas 1 cm de centro a centro a través de toda la próstata. Requiere un número alto de semillas de baja actividad y resulta en dosis relativamente altas en el centro de la próstata. Valores típicos de TKRA por semilla en esta modalidad de implante son de 0,4-0,5 U (¹²⁵I) y 1,2-1,5 U (¹⁰³Pd).

En el conocido como de **carga periférica modificada** se excluyen algunas semillas de la parte central para reducir la dosis en esa zona. Esto puede requerir un aumento de la actividad en el resto de las semillas o bien disminuir la distancia entre agujas o semillas en la periferia.

Un abordaje alternativo es el llamado de **carga periférica**, en el que las semillas se limitan preferentemente a la periferia de la próstata. Requiere un aumento sustancial de la actividad de las semillas y el objetivo final de la planificación es suministrar una dosis mínima, en lugar de máxima,

a la uretra, de forma que la próstata reciba una dosis por encima de la mínima prescrita. Valores típicos de TKRA por semilla en esta modalidad de implante son de 0,75-1U (¹²⁵I) y 2U o mayor (¹⁰³Pd).

Dadas las incertidumbres en la colocación de las semillas, inherentes al proceso de implante, y las añadidas por realizarse todo el proceso previamente al mismo, el porcentaje de volumen prostático cubierto por la dosis prescrita es casi siempre menor que el planificado y por lo tanto puede llegar a ser necesario "sobreplanificar" el implante, bien aumentando el volumen de planificación, la actividad implantada o el número de semillas, hasta que la dosis prescrita desborde la próstata unos milímetros.

El uso de la preplanificación tiene una serie de inconvenientes que, aunque necesaria, la convierten en la opción menos atractiva de las disponibles por las siguientes razones:

- a)** Es muy probable que existan alteraciones en el volumen y forma de la glándula prostática entre el momento de la preplanificación y el del implante, debidos a cambios en la posición del paciente, a la relajación de la musculatura pélvica inducida por la anestesia y al uso de terapia hormonal antes del implante.
- b)** Las imágenes obtenidas con la colocación y el posicionamiento del día del implante pueden no corresponderse con las de la preplanificación, con los consiguientes errores en el cálculo de la distribución de dosis.

Aún tomando todas las precauciones es muy difícil que coincidan todos los aspectos en las dos fases del proceso, por lo que no es infrecuente tener que realizar ajustes de última hora en la planificación. Para solventar los inconvenientes citados se han desarrollado otros métodos de abordaje al problema, paralelos al avance en las herramientas de cálculo y tratamiento de imágenes y que constituyen los modernos sistemas de planificación y que trabajan en el modo que se conoce como "**tiempo real**".

Uno de ellos es la **planificación intraoperatoria** en tiempo real, en la que todo el proceso, desde el estudio ecográfico hasta el cálculo de la dosis y el implante de las semillas se realiza en el propio radioquirófano, con el

paciente en la misma posición. Sin embargo, mediante este método no es posible corregir posibles desviaciones de las agujas durante su implantación (trabaja con las posiciones teóricas de las agujas sobre la plantilla), o cambios en la geometría de la próstata durante el acto quirúrgico. Como en el caso de la preplanificación, se requiere un estudio previo mediante ultrasonidos para determinar el volumen prostático y estimar, mediante cálculo o uso de nomogramas, el número de semillas y su actividad.

La llamada **planificación interactiva** comparte el mismo proceso que la intraoperatoria en lo que se refiere al estudio previo, pero el cálculo se basa en las posiciones reales de cada una de las agujas utilizadas en el implante. Es decir, que si una aguja es reposicionada por el motivo que sea, o se desvía de su posición teórica, el SP recalculará la dosis para la nueva configuración. Al estar basado el cálculo de la distribución en la posición de las agujas, en este caso como en los anteriores no se tiene en cuenta el cambio de posición de las semillas al retirar las mismas.

Por último, en la planificación conocida como **cálculo dinámico de dosis**, la distribución producida por las semillas se calcula a medida que estas se implantan en la próstata. Por lo tanto se pueden identificar inmediatamente zonas frías o calientes que se pueden corregir con las siguientes semillas a implantar. Sin embargo debe decirse que actualmente no existe ningún SP que permita el cálculo de dosis de esta manera utilizando semillas, aunque ya existe desde hace algún tiempo el software que permite hacerlo con alta tasa de dosis en próstata. Esto se debe a que en la HDR se deben visualizar las agujas en lugar de las semillas y esto es mucho más fácil con los ultrasonidos. Es pues el sistema de imagen, que no de cálculo, la limitación mayor para el uso de este tipo de planificación en implantes con semillas de baja tasa de dosis en próstata.

Como queda dicho, los métodos de planificación de los implantes requieren de un estudio previo del volumen de la próstata basado en ultrasonidos. En este sentido, los pedidos de semillas se suelen hacer con un margen superior en un 5 a 10% al obtenido mediante precálculo o nomograma, para tener en cuenta tanto un posible cambio en la próstata hasta el día del implante como la necesidad de disponer de semillas para la obligada calibración.

Los implantes en LDR se realizan fundamentalmente mediante una de

las dos modalidades que siguen:

- Utilizando semillas ligadas por viceril ya precargadas en las agujas vectoras que se siembran manualmente al extraer las mismas. Uno de los modelos más extendidos es el Rapid-Strand de Amersham, en el que las semillas ligadas son del modelo 6711 de ^{125}I . Cuando se realiza la planificación interactiva en este tipo de implantes, y dependiendo de la forma de carga, unos grupos colocan primero todas las agujas y, una vez actualizadas sus posiciones y modificado el plan, cargan manualmente las semillas dentro de ellas utilizando unos acopladores para facilitar la operación y finalmente extraen las agujas sembrando las fuentes. Otros grupos introducen las agujas ya precargadas según la planificación previa intraoperatoria y, una vez actualizadas sus posiciones y la planificación, añaden agujas con determinada carga o eventualmente se sacan y sustituyen por otra carga determinadas agujas interiores.
- Utilizando un equipo robotizado denominado SeedSelectron de Nucletron³, que utiliza semillas sueltas de ^{125}I del modelo SelectSeed, comandado con un módulo del SP llamado SPOT PRO (Nucletron). Se realiza una planificación inversa para ayudar a obtener el plan, que se actualiza al incluir la posición real de cada aguja, en el que se han combinado fuentes y espaciadores según la distribución más conveniente. Las diferentes distribuciones las compone internamente el equipo a partir de cartuchos estériles de fuentes y espaciadores. Una a una se van conectando las agujas al equipo, realizándose la carga y extracción automática de la aguja. El equipo dispone de una colección (*array*) de diodos que, calibrados antes de cada implante, indican la desviación de cada semilla cuando se está componiendo el tren, dando opción a desecharlo cuando se observen desviaciones fuera de tolerancia. El grupo Braphyqs-Estro está confeccionando, en colaboración con el fabricante, unas recomendaciones al respecto en las que se tenga en cuenta la incertidumbre de medida de los diodos, la dispersión en la actividad de las semillas, los intervalos de tolerancia y los niveles de acción.

Existe cierta controversia actualmente en las ventajas e inconvenientes del uso de fuentes sueltas o ligadas respecto a la migración, el desplazamiento en próstata de la posición inicial, la optimización dosimétrica, la disminución de volúmenes de sobredosificación, etc., existien-

do varios grupos de trabajo involucrados en esta línea.

HDR

La metodología seguida en HDR es lógicamente diferente a la de LDR, ya que son implantes temporales que siguen alguno de los distintos protocolos existentes en los que se proponen diferentes dosis de prescripción, combinación o no con RT externa, número de fracciones, dosis por fracción y fracciones con el mismo implante. La selección de HDR frente a LDR o viceversa depende de aspectos clínicos del caso, fijados por ejemplo en las recomendaciones de GEC/ESTRO-EAU¹¹.

Las ventajas del implante temporal frente al permanente son¹¹:

- Mayor precisión en el posicionamiento de la fuente tras implantar las agujas vectoras
- No hay movimiento de la próstata durante la irradiación, ni problema de edemas ni la posible migración de fuentes existentes en LDR.
- Posibilita el ajuste de posiciones y tiempos a lo largo de las agujas vectoras, lo que permite la optimización en la adaptación al volumen de tratamiento y órganos de riesgo.
- Menor coste que la LDR.

Por otro lado, no se puede olvidar que la HDR requiere habitualmente varias fracciones, lo que representa un aumento significativo de la carga de trabajo por paciente.

Una de las técnicas utilizadas en HDR consiste en la localización de las agujas y la adquisición de los datos anatómicos para la planificación mediante TAC, utilizando la ecografía solamente para un guiado global de las mismas; esta técnica tiene una serie de inconvenientes que pueden afectar a su incertidumbre, de ahí que lo más extendido en la actualidad sea la realización de toda la localización y planificación a partir de la imagen ecográfica, pasando al tratamiento del paciente en la misma posición en la que se ha realizado el implante.

Las ventajas de esta última técnica, denominada **HDR en tiempo real**, son:

- Reducción del tiempo requerido para la planificación y tratamiento.
- Facilidad en la colocación de las agujas vectoras, ya que lo facilita el SP.
- Realización del implante y simultánea obtención de la planificación,

lo que permite una evaluación de la calidad de forma inmediata. En los Centros en los que el implante puede realizarse en el recinto blindado del equipo de HDR, esta modalidad resulta de una eficiencia óptima.

En los casos en los que se administra más de una fracción por implante, se utilizan unos vectores plásticos que son más confortables para el paciente; además, dado que se debe hacer un control o incluso rehacer la planificación para la segunda fracción, tienen la ventaja de no producir artefactos en el TAC, que normalmente sería el sistema de imagen en que se basaría la localización y la planificación.

Dosimetría Física

Todas las recomendaciones¹³ internacionales indican la necesidad de una verificación de la TKRA de las fuentes previa a su aplicación a los pacientes (Kutcher 1994, IAEA 1999, IAEA 2002), y así lo recoge el RD (RD 1998), por lo que es de obligado cumplimiento en España.

Las fuentes de BT se acompañan con un certificado del suministrador, pero la verificación de la TKRA por el usuario es necesaria no sólo para contrastar dicho certificado, sino para asegurar la trazabilidad a patrones aceptados internacionalmente.

Algunos certificados del suministrador se especifican con intervalos de incertidumbre o límites de variación de hasta $\pm 10\%$ por lo que, si se utilizan estos datos, este grado de incertidumbre se traslada a todo el proceso de la dosimetría en BT, alcanzando valores de incertidumbre muy por encima de lo deseable. Por otro lado, con la verificación se evitan los errores en la declaración de la TKRA por parte del fabricante. En la bibliografía (NCRD 1994), se citan casos con desviaciones mayores del 10%.

Por lo tanto, el radiofísico deberá realizar una calibración de las fuentes, comparando sus resultados con los valores del certificado del suministrador, teniendo en cuenta las incertidumbres asociadas. En determinadas circunstancias esta calibración solo puede llevarse a cabo con un incremento en la incertidumbre de medida, por lo que

cabe hablar en estos casos de una verificación dosimétrica más que de una calibración en sentido estricto.

Para el caso que nos ocupa, ya sea ^{192}Ir de HDR o ^{125}I y ^{103}Pd de LDR para BT en próstata, el detector recomendado es el conjunto cámara de ionización de pozo, electrómetro e insertos (CPEI), calibrado en un Laboratorio Acreditado, hecho que es factible para todos los modelos de fuentes utilizados en España. Para mantener la trazabilidad en el tiempo, en el caso de las semillas es posible adquirir una semilla patrón con una TKRA establecida por un Laboratorio de Calibración Acreditado.

Las recomendaciones internacionales y la legislación española establecen que:

- El radiofísico debe realizar una calibración de todas las fuentes en BT previamente a su uso clínico, utilizando un equipo de medida con trazabilidad adecuada a patrones
- A diferencia del caso de ^{192}Ir en HDR que utiliza una sola fuente, en el caso del ^{125}I y ^{103}Pd en LDR, que necesita de un gran número de fuentes similares, se recomienda calibrar una muestra aleatoria de al menos un 10% de la cantidad total de fuentes.

Existen insertos que facilitan la medida de un conjunto de fuentes, como es el caso del inserto plomado⁴ para la medida de las 10 semillas unidas por vicril. Dado que las fuentes se adquieren en configuración estéril, se debe tener en cuenta en el pedido la cantidad adicional necesaria para la realización de la calibración.

A la hora de aplicar esta recomendación, se presentan problemas en la práctica en el caso de los nuevos sistemas de carga diferida automática con fuentes permanentes en próstata que requieren una consideración especial y es un tema de controversia en la actualidad. Es el caso del SeedSelectron (Nucletron) que utiliza semillas sueltas modelo SelectSeed que vienen confinadas en un cartucho estéril con la opción práctica de extracción en el momento anterior al implante por lo que la medida previa al mismo difícilmente puede exceder 1-3 semillas. Aunque estos equipos vienen provistos de una colección de diodos que realizan una medida de todas las semillas a implantar, no está suficiente

temente establecida la metodología a emplear, da da la incertidumbre en la medida de estos diodos. En la actualidad se están confeccionando recomendaciones para este tipo de equipos por BAPHYQS-ESTRO, como se ha señalado previamente.

- Se debe comparar el valor establecido por el fabricante con el obtenido por el usuario. Si la discrepancia es mayor del $\pm 3\%$, debe investigarse la causa de esta diferencia; si la discrepancia excediera del $\pm 5\%$ se recomienda notificar este hecho al fabricante.

El cumplimiento de esta recomendación se hace muy difícil en la práctica, ya que en ella no se tienen en cuenta las incertidumbres asociadas. En el caso del ^{192}Ir en HDR, los certificados del suministrador vienen habitualmente con incertidumbres de $\pm 5\%$ ($k=3$) y la del CPEI entre $\pm 2,5\text{-}3\%$ ($k=2$). Lo que podría concluirse es si ambas TKRA son compatibles teniendo en cuenta sus correspondientes intervalos de incertidumbre. En la práctica la comparación de los valores de las calibraciones en este tipo de fuentes con los certificados del fabricante suele estar dentro de $\pm 2\%$ por lo que generalmente no suele haber problemas.

La situación es mucho más compleja en el caso de las semillas debido a que a la incertidumbre anterior se suma la dispersión del conjunto. Todos los fabricantes de semillas las clasifican en "clases" que abarcan el decaimiento de 1 semana, que en el caso de ^{125}I sería un 8%; es decir, una vez activada la fuente se coloca en un lote de TKRA en el que todas sus componentes estarán en ese valor $\pm 4\%$. En un certificado típico de semillas de ^{125}I , la incertidumbre es de $\pm 7\%$ ($k=2$) sin dejar claro en su información la dispersión de las mismas. Con todo esto, resulta muy difícil la aplicación de las recomendaciones así como el establecimiento de una TKRA media a aplicar en la planificación del paciente. La situación es más compleja todavía en el caso de equipos de carga automática en los que no es posible la medida de una muestra del 10% como se ha comentado previamente; además, algún certificado de fabricante asigna al valor de la TKRA únicamente el $\pm 4\%$ de la anchura de la "clase", sin especificar la incertidumbre en su sistema de medida.

Dadas todas estas dificultades prácticas, BAPHYQS-ESTRO, en colaboración con los fabricantes, está confeccionando unas recomendaciones que aclaren en la práctica la problemática comentada.

Dosimetría Clínica

SISTEMA DE PLANIFICACIÓN. ESTRUCTURA Y LIMITACIONES

La planificación y cálculo de la distribución de dosis en el paciente se realiza con la ayuda del SP. Como todos los SP en braquiterapia, el cálculo se basa en interpolaciones sobre tablas de datos de tasa de dosis en agua almacenadas en el mismo, ya que se supone simetría cilíndrica en las fuentes y que todo el medio es agua, sin tener en cuenta correcciones debidas a inhomogeneidades tisulares ni el efecto de apantallamiento de unas fuentes a otras.

Tanto en HDR (¹⁹²Ir) como en LDR (¹²⁵I, ¹⁰³Pd) el cálculo de la tasa de dosis en un punto dado se realiza siguiendo el bien conocido formalismo del TG-43 en su revisión del 2004², conocido como TG-43 U1, y que se expresa según la ecuación:

$$(1) \quad D(r,\vartheta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r,\vartheta)}{(r_0,\vartheta_0)} \cdot g_L(r) \cdot F(r,\vartheta)$$

donde r es la distancia radial desde el centro de la fuente, en el plano que contiene a su eje, al punto, ϑ es el ángulo polar definido desde el eje longitudinal de la fuente, S_k es la intensidad del kerma en aire (*air-kerma strength*), magnitud americana de uso habitual y que coincide numéricamente con la TKRA, Λ es la constante de tasa de dosis, $F(r, \vartheta)$ es la función de anisotropía, $g(r)$ es la función radial y $G(r, \vartheta)$ es la función de geometría. El subíndice L o P indica si se ha utilizado la aproximación lineal o puntual.

Por tanto, los valores almacenados en el SP y sobre los que se realizan las interpolaciones en el cálculo de cada plan son Λ , $F(r, \vartheta)$ y $g(r)$. Una vez efectuada, se opera con los valores S_k y $G(r, \vartheta)$, de fuente y punto de cálculo, obteniéndose de esta forma la dosis. En el caso de la HDR se suman las contribuciones de todas las posiciones, teniendo en cuenta el tiempo de permanencia de la fuente en cada una de ellas, y de esta forma se obtiene la dosis total en cada punto. En LDR, se

obtiene la tasa de dosis total en cada punto sumando las contribuciones de todas las fuentes, y la dosis total se consigue operando esa tasa inicial mediante:

$$(2) D(r,\theta) = D(r,\theta) \frac{T_{1/2}}{\ln 2}$$

De esta manera el SP calcula las dosis en puntos y en los nudos de la rejilla de cálculo, de cuyas interpolaciones obtiene las isodosis.

En HDR, se ha documentado (Baltas 2006) que la trascendencia de no tener en cuenta la diferencia de los tejidos respecto al agua es aceptable dada la alta energía del ^{192}Ir . En LDR para implantes permanentes la situación es muy diferente debido a la menor energía del ^{125}I y del ^{103}Pd . Se ha demostrado (Chibani 2005) que la presencia de calcificaciones en la próstata que cubran entre el 1% y el 5% de su volumen acarrean hasta un 37% de disminución en el D90. Este es el efecto más importante en LDR, ya que el apantallamiento de unas fuentes a otras se traduce en reducciones como máximo del 5% en la dosis periférica. Este es uno de los retos actuales más importantes en la dosimetría clínica en BT con implantes permanentes, ya que la eventual variación entre pacientes es alta debido a los diferentes niveles de existencia de calcificaciones. La solución viene de la mano del uso en el SP de algoritmos de cálculo mediante Monte Carlo (MC), existiendo ya varios grupos que han desarrollado algoritmos que permiten un cálculo completo con MC en tiempos compatibles con la práctica clínica (1-2 min).

CARACTERIZACIÓN DOSIMÉTRICA DE LAS FUENTES EN EL SISTEMA DE PLANIFICACIÓN

En este apartado se contemplan dos aspectos muy importantes en dosimetría clínica: la selección de datos dosimétricos específicos para cada modelo de fuente a introducir en el SP y su modelado.

En el mercado existen actualmente gran variedad de modelos de fuentes de ^{125}I y ^{103}Pd , a la vez que siguen apareciendo nuevos. Los motivos de esta gran diversificación y auge productivo pueden estar en la búsqueda de determinadas características, como el reducir la

anisotropía, aumentar la fijación, disminuir la distorsión en TAC, aumentar su señal en la ecografía, etc. La AAPM ha recomendado una serie de requisitos a cumplir por los nuevos modelos de semillas de baja energía previamente a su uso clínico, recomendaciones obligadas en la actualidad para la participación en protocolos médicos. Estas recomendaciones son una guía a fabricantes y agencias reguladoras involucradas en el desarrollo y aprobación de nuevas fuentes. Los requisitos fundamentales son:

- El suministrador debe proporcionar certificados trazables al patrón NIST99
- Previamente a su utilización clínica, debe estar disponible para el usuario un conjunto completo y detallado de funciones y parámetros basados en el informe del TG43. Estos datos deben haberse obtenido al menos por dos investigaciones independientes.

El Radiological Physics Center (RPC) mantiene un registro actualizado de las fuentes que cumplen estos requisitos (rpc.mdanderson.org/rpc/htm/Home_htm/Low-energy.htm).

La AAPM ha creado un grupo de trabajo para consensuar conjuntos de valores de tablas y parámetros dosimétricos, con el formalismo del TG43, para las fuentes de ^{125}I y ^{103}Pd incluidas en el registro RPC. En la revisión del TG-43₂ se han obtenido así los datos de consenso para 7 modelos de fuentes de ^{125}I y 2 de ^{103}Pd . En breve se publicará una revisión de este documento, TG-43 U2, en la que se incluirán datos consensuados por la AAPM, según el formalismo TG-43 U1, de 8 nuevos modelos de fuentes de ^{125}I y ^{103}Pd .

Estos valores consensuados son los que deben adoptarse en la dosimetría clínica, evaluándose las posibles diferencias con los datos anteriores junto con el Oncólogo Radioterápico.

En el caso de la HDR, los conjuntos de datos recomendados para las diferentes fuentes están bien establecidos en la publicación de BRAPHYQS₅, encontrándose los valores actualizados en www.uv.es/braphyqs. Existe en la actualidad un grupo de trabajo AAPM-ESTRO con el objetivo de establecer datos consensuados para alta energía, que incluirá lógicamente la HDR, tanto con ^{192}Ir como con otros isótopos, como el ^{169}Yb ,

que se apunta como importante candidato a HDR. Una vez se hayan producido, serán los que se deben adoptar en la clínica. Como en el caso de la LDR, se han publicado recientemente⁶ la metodología a seguir y los requisitos previos.

Otro aspecto importante es el modelado de las fuentes en el SP, que consiste principalmente en considerar la fuente con geometría lineal o puntual. En el caso de la HDR, el cálculo en el caso de la próstata es similar a cualquier otra aplicación, ya que la posición de la fuente y su orientación quedan bien establecidas al introducir la situación espacial de la aguja vectora.

En el caso de fuentes permanentes no es viable el control de la orientación de las mismas, y aún menos al utilizar la TAC para la realización de la postplanificación. Para este caso, el TG-43 U1 recomienda el uso de la función de anisotropía 1D o factor de anisotropía $\phi_{am}(r)$ en la que se ha promediado la anisotropía para cada r . En el caso de semillas ligadas, la orientación de éstas se mantiene predominantemente en la dirección sagital al menos hasta absorberse el vicio. Los distintos parámetros dosis-volumen en función del modelado puntual o lineal sagital de las fuentes muestran diferencias, siendo para el índice D90, principal evaluador de la calidad del implante, de aproximadamente un 5%. Aunque pueda depender de la proporción de semillas especiales frente a las enlazadas y sobre todo de la evolución de la posición de las semillas tras el edema en su evaluación al mes, parece en principio más adecuado el modelado como fuente lineal para los implantes con fuentes ligadas y como puntual en las sueltas.

En el caso del modelado puntual en el SP, el TG-43 U1 recomienda el uso de la expresión:

$$(3) \quad D(r,\theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta_0)}{G_L(r_0, \theta_0)} \cdot g_L(r) \cdot \phi_{am}(r)$$

ya que permite menor incertidumbre en la interpolación a pequeñas distancias ($r < 1$ cm). En la mayoría de SP no es posible la aplicación de la expresión anterior, utilizándose:

$$(4) \quad D(r,\theta) = S_k \cdot \Lambda \cdot \left(\frac{r_0}{r} \right)^2 \cdot g_p(r) \cdot \phi_{am}(r)$$

que, aún no siendo óptima es aceptada por el TG-43 U1.

Se debe prestar especial atención al uso correcto del formalismo TG-43 U1, y en especial recordar que la tabla de la función radial de dosis, $g(r)$, a utilizar debe ser la correspondiente a la aproximación P o L en cada caso.

PROCEDIMIENTO EN BT PROSTÁTICA. PRESTACIONES DE LOS SP

Los SP en esta modalidad de BT poseen diferentes tipos de herramientas específicas adaptadas al procedimiento empleado en la misma.

La adquisición anatómica ecográfica se realiza y se trasfiere al SP de diversas formas, desde vía captura de video de cortes transversales hasta las adquisiciones 3D más actuales. Estas se obtienen mediante rotación automática de la sonda o por translación manual continua.

Todas ellas permiten la simulación de la rejilla de implantación, que debe coincidir con la seleccionada en la pantalla del ecógrafo, siendo el ajuste de la misma en el SP uno de los puntos más importantes.

Una vez contorneados la próstata y su CTV, la uretra y recto, se procede a establecer la posición de las fuentes en el plan, realizándose en los SP más actuales por planificación inversa, para la que deben fijarse los objetivos y condicionantes de dosis, las regiones de implantación de los vectores y las condiciones de espaciado en cada vector. En el caso de aplicaciones con fuentes ligadas, las ventajas de la planificación inversa se limitan enormemente, ya que no consideran la posibilidad de vectores especiales, es decir, con trozos de semillas ligadas; en la práctica no está clara su eficiencia en procesos intraoperatorios frente a crear un autoplan en zig-zag tras el cual se realiza un ajuste manual haciendo vectores especiales o añadiendo y/o quitando alguno de ellos para optimizar la distribución final. Las posibilidades de optimización con ^{192}Ir son mayores dado su principio. El cálculo debe realizarse con una rejilla de cálculo no superior a 2 mm.

Una vez optimizado y seleccionado el plan se procede al implante de las agujas vectoras. Los SP más actuales permiten el guiado de las mismas así como la actualización de su posición final en la distribución de dosis, lo que se ha denominado planificación interactiva. Para el guiado, el SP

debe gobernar la sonda ecográfica y suele realizarse de manera que, una vez seleccionada la aguja, gira automáticamente el detector longitudinal de la sonda mostrando el plano sagital oblicuo que la incluye, superponiendo en el mismo la posición deseada, con lo que el Oncólogo Radioterápico modifica la orientación con el bisel desde la entrada.

En todo este procedimiento debe asegurarse que las condiciones y posición de la próstata se mantienen con respecto a la planificación inicial, dada su posible variación por la inserción de los vectores o evolución del edema

Todos los SP permiten también la realización de las postplanificaciones sobre imágenes de TAC así como la realización de la fusión de imágenes de TAC y RM con diversas herramientas automáticas o manuales. Como es bien sabido, la TAC es necesario para localizar las fuentes mientras que para la anatomía se requiere la RM con técnicas adecuadas (Polo 2004). Destacar que la técnica de RM debe permitir que se destaquen los agujeros negros de las semillas ya que la fusión se realiza identificando 4-5 de éstas, porque el registro directo basado en estructuras óseas no es fiable. Se debe tener precaución y asegurar que la distorsión de la imagen en RM es mínima

Como se ha comentado en la definición de planificación dinámica, la línea futura es la realización de la postplanificación directamente sobre ecografía cuando se posible la localización de las semillas mediante dicha técnica de imagen, lo que agilizará enormemente el proceso.

La localización de semillas mediante TAC es complicada y se recomienda⁷ el uso de un FOV lo menor posible y un espesor de corte que no supere los 3 mm, independientemente de que se trate de una TAC helicoidal. En los SP más actuales existen herramientas automáticas que permiten la localización rápida con una buena precisión, debiendo optimizarse previamente algunos parámetros del algoritmo para la búsqueda y aislamiento de las regiones con mayor densidad.

Todos los SP contienen utilidades para la obtención de los paráme-

etros dosis-volumen requeridos, así como la mayoría de índices de homogeneidad y conformación.

RECOMENDACIONES PARA LA DOSIMETRÍA CLÍNICA

LDR

Como se indica en el reciente estudio de los grupos BAPHYQS y PROBATE de GECESTRO⁸, las recomendaciones de ABS⁷ (Nag 2000, Nag 1999) y ESTRO/EAU/EORTC⁹ tradicionalmente seguidas en esta técnica han requerido una actualización. Este estudio muestra que actualmente existe una notable variación en las guías de definición de volúmenes, así como en las condiciones de dosis de CTV-PTV-OR, incluyendo el criterio del análisis de la postplanificación como implante adecuado, no adecuado o inaceptable. Esto ha motivado la publicación reciente de las recomendaciones de ESTRO/EAU/EORTC¹⁰. Los aspectos más importantes son:

- Para la preplanificación, la definición del CTV comprende la próstata más un margen de 3 mm que puede restringirse a 0 en la dirección posterior, hacia la pared rectal.
- Las dosis a prescribir^{1,9} deben ser 145 Gy para ¹²⁵I y 125 Gy para ¹⁰³Pd
- Las condiciones dosimétricas de la preplanificación deben ser: CTV (V100≥95%, D90>100%, V150≤50%); Recto (D2cc≤145 Gy, D0,1cc<200 Gy); Uretra (D10<150%, D30<130%)
- Recomienda la realización de la posplanificación a las 4-6 semanas del implante, proponiendo como óptima la fusión de imágenes TAC-RM y aceptando las de TAC en solitario
- Para la postplanificación propone dos definiciones diferentes de CTV: CTV-P (próstata) y CTV-PM (próstata con un margen de 3 mm en las tres dimensiones).
- Los parámetros dosimétricos a incluir en el informe de la posplanificación son: D90, V100 y V150 para el CTV-P y el CTV-PM, junto con V200, D100, *tasa de dosis natural* (NDR), *índice de homogeneidad* (HI) e *índice de conformación* (CI). Para el recto, D2cc, D0,1cc y V100. Para la uretra, D10, D0,1cc, D30 y D5. Se deben completar con el volumen de la próstata, el número de semillas implantadas, el número de agujas vectoriales utilizadas y la TKRA total implantada.

Por último, interesa añadir también D100, D80, V90 y V80 del CTV-P como recomienda el TG-64¹.

Todas las recomendaciones indican la necesidad de realizar la posplanificación con varios objetivos: evaluar la calidad del implante y determinar si hay necesidad de un tratamiento adicional o establecer las medidas oportunas si se temen complicaciones a medio o largo plazo, para mejorar la técnica y para permitir una comparación multicéntrica. Aunque está en discusión la realización de la postplanificación cuando el implante se realiza mediante planificación interactiva, las recomendaciones indican su mantenimiento.

HDR

En 2005 se publicaron las recomendaciones de GEC/ESTRO-EAU¹¹ para los implantes con HDR en próstata, en las que se incluían la selección de pacientes, el equipamiento necesario, el personal involucrado, el procedimiento del implante, las dosis y el fraccionamiento, el informe, el manejo de los efectos adversos y el seguimiento del paciente:

- Estas recomendaciones recogen los procedimientos habituales de los diferentes grupos de trabajo, haciendo patente las diferencias en técnicas de carga, definición de volúmenes y fraccionamientos. Muestran el uso de distintos volúmenes CTV en la bibliografía: CTV1, que es la próstata sin márgenes de seguridad, CTV2 que incluye la zona periférica, origen más frecuente de la lesión y CTV3, que incluye regiones en las que se visualiza infiltración por tumor macroscópico.
- Indican que dosis a uretra menores de 10 Gy/fracción y a recto menores que 6 Gy/fracción son bien toleradas, recomendando mantener la dosis máxima por fracción en uretra por debajo del 120% de la *dosis mínima en el blanco* (MTD). Respecto a las modalidades de HDR en próstata recomiendan la técnica en tiempo real dadas las ventajas señaladas anteriormente, a las que se añade la comodidad del paciente. Dada la versatilidad y las posibilidades de optimización en HDR, es posible administrar mayores dosis por fracción en determinados volúmenes (CTV3), estrategia denominada *boost-in-boost*.
- Recomiendan colocar primero los vectores en la periferia, colocando el resto de acuerdo con la planificación en tiempo real. Proponen que si el vector se desvía más de 3 mm de la posición prevista, debe modificarse, y por lo tanto también la planificación. En los casos de más de una fracción por implante recomiendan la modificación de la dosimetría antes de cada fracción si es necesario. Recogen como fraccionamientos más generalizados, de 6-10 Gy/fracción (rango 3-10) a

CTV1, con una dosis total en BT de 12-20 Gy en 2-4 fracciones, combinando con RT externa de 45-54 Gy en 6-7 semanas. Para la zona periférica, CTV2, las dosis prescritas aumentan a 15-20 Gy/fracción.

■ Respecto al Informe, proponen seguir lo más fielmente posible las recomendaciones de ICRU 58¹², esto es, incluir el GTV, el CTV, la TRAK (TKRA total), la descripción de la técnica, la dosis prescrita (PD) por fracción y total, el volumen tratado (TV), la MTD, la *dosis central promedio* (MCD), el *volumen de dosis alta* (HDV), el *índice de homogeneidad* (HI) y el esquema temporal. En el caso de varios CTV es más difícil la aplicación de ICRU 58 debiendo incluirse una descripción detallada de la forma en que se han establecido los puntos de dosis para definir la MCD, que pueden ser diferentes para los diferentes CTV. Además, deben incluirse en el Informe, D90, D100, V100, V150 y V200. También deben figurar las dosis a los órganos de riesgo (base de vejiga, uretra, pared rectal), por ejemplo D2cm³ para recto y vejiga y D0,1cm³ o D1 para la uretra, junto con la tasa de dosis y dosis por fracción (D100, D90) para CTV1, CTV2 y CTV3, así como el número y duración de las fracciones, el intervalo entre ellas y la duración total.

Valores típicos objetivo en las planificaciones de HDR son (Ouhib 2005)

- D90 debería quedar comprendido entre el 105% y el 115% de la dosis prescrita
- V100 debería quedar comprendido entre el 98% y el 100% de la dosis prescrita
- La dosis a cualquier segmento del recto debería ser menor que el 75% de la dosis prescrita
- El cuello de vejiga debería recibir una dosis entre el 80% y el 85% de la dosis prescrita
- La dosis en uretra debe mantenerse por debajo del 120% de la dosis prescrita

Programa de Control de Calidad

Al igual que todo procedimiento en Radioterapia, en esta modalidad de BT debe aplicarse un programa de control de calidad apropiado para que el tratamiento sea tan preciso y seguro como se requiere. Lógicamente este programa debe abarcar a todos los procesos y equipos involucrados.

Existen recomendaciones que fijan el contenido y periodicidad tanto del establecimiento del estado de referencia inicial (ERI), como del programa de control en BT, por ejemplo el TG-56 de la AAPM¹³, el TG-64 de la AAPM¹, el BRAPHYQS-ESTRO⁵, y el Informe del Grupo de Trabajo de BT de la SEFM (IGTBT)⁴. En este apartado trataremos de resaltar los aspectos diferenciales involucrados en la BT prostática.

SISTEMAS DE IMAGEN

En el ecógrafo se debe asegurar la calidad de imagen adecuada¹. Uno de los puntos más importantes es la rejilla a seleccionar en el mismo, que debe coincidir en tipo y posición con la plantilla perineal utilizada para la inserción y la establecida en el SP. Esta verificación debe realizarse con maniquíes especiales diseñados a tal fin en los que la temperatura del agua utilizada debe aproximarse a la temperatura corporal humana. Deben fijarse todos los parámetros en el software del ecógrafo de manera que se asegure su correspondencia con los ajustes establecidos. Este control debe realizarse regularmente para asegurar el correcto posicionamiento de las agujas vectoras⁵. Deben seguirse las recomendaciones del fabricante del sistema.

En la realización de la postplanificación intervienen la TAC y la RM, por lo que deben controlarse todos los aspectos que influyen en la dosimetría clínica: calidad de imagen, geometría, falta de distorsión, etc., requisitos ya establecidos para su uso en RT externa y BT en general.

ACCESORIOS

Además de la rejilla, el accesorio más importante es el denominado dispositivo de movimiento a pasos (*stepper*), que guía la sonda ecográfica. Antes de cada uso, deben verificarse su correcto anclaje y nivelando así como el funcionamiento de los pasos discretos.

FUENTES

La calibración y ERI de las fuentes se han comentado anteriormente, y queda añadir que debe establecerse un programa de control de calidad para el equipo de medida (CPEI), tal y como se detalla en el IGTBT⁴. Uno de los puntos más críticos es el de control de la estabilidad del CPEI; ante la dificultad de disponer de una fuente de $T_{1/2}$ muy

largo, la realización de este control se complica. La alternativa de irradiar el detector pozo en condiciones bien establecidas en una Unidad de RT externa presenta problemas prácticos en relación con el tamaño de la señal, dada la diferente sensibilidad requerida. La mejor solución en la práctica es disponer de dos conjuntos CPEI, hecho habitual en Servicios en los que además de BT con semillas se utiliza BT en general.

En el IGBTBT⁴ se indican los insertos especiales para la medida de un conjunto de fuentes, fundamentalmente para el caso de semillas ligadas, con el procedimiento de obtención de sus factores de calibración.

En cada recepción de semillas debe verificarse la correcta documentación en lo referente a su TKRA, fecha de especificación y número. En el caso de semillas ligadas, además de la verificación de la TKRA de una muestra del 10%, puede realizarse una autoradiografía del resto en condiciones que no alteren su esterilidad, aunque con esta prueba es difícil en la práctica la determinación por densidad óptica de la TKRA relativa, limitándose frecuentemente a una inspección visual.

Un aspecto importante es la posición de la fuente en el aplicador. En el caso de fuentes ligadas, debe verificarse la correspondencia con la planificación por el segmento que asoma de fiador en el aplicador, que suele llevar impreso el espaciado fuente-separador.

Al finalizar el implante debe realizarse una radiografía que permita el recuento de las semillas, o bien una TAC con escanograma; en la práctica a veces resulta difícil distinguir las semillas juntas, siendo la radiografía la modalidad más favorable. Coinciendo con la realización de la TAC-MR, suele realizarse otra radiografía mediante la que se compara el número de fuentes total respecto al implante (pérdidas por posibles migraciones), y con las fuentes localizadas por el SP en la TAC.

SISTEMAS DE PLANIFICACIÓN

Como se ha indicado anteriormente, la introducción y verificación de los datos dosimétricos específicos para cada modelo de fuente debe realizarse siguiendo estrictamente las recomendaciones del TG-43 U1 de la AAPM², tomando las tablas de las funciones y parámetros del formalismo TG-43 de dicho documento. El usuario debe introducir los datos reco-

mendados en el SP, cuando sea posible, debiendo verificar en cualquier caso que los cálculos del SP coinciden con los recomendados en $\pm 2\%$ lo que debe verificarse para un amplio rango de puntos alrededor de la fuente. Los cálculos deben realizarse en el módulo de cálculo clínico, al igual que los pacientes. Deben compararse valores numéricos y no posiciones de isodosis, con una rejilla de cálculo no superior a 1 mm.

En el documento TG-43 U1² están incluidos la mayor parte de los modelos de fuentes usados en España, siendo inminente la publicación de un suplemento denominado TG-43 U2 en el que se incluirá la totalidad de las mismas. Para los usuarios del SeedSelectron, que utiliza la fuente ¹²⁵I SelectSeed, que se incluirá en el TG-43 U2, el SP lleva introducidas las funciones obtenidas por Karaikos y col. (Karaikos 2001) mediante Monte Carlo verificado experimentalmente (Anagnostopoulos 2002), que son las aceptadas hasta que la AAPM produzca los datos de consenso; el usuario debe verificar los cálculos de este SP con las tablas publicadas en el trabajo comentado de Monte Carlo.

A la hora de la verificación por el usuario de los datos dosimétricos del modelo de fuente introducidos en el SP es aconsejable acudir a tablas de dosis por unidad de TKRA; el problema es que en muchos casos estas tablas no están disponibles en las publicaciones, como es el caso de las semillas en el TG-43 U1. En ese documento viene solamente una tabla, la XV, en la que se ha realizado la aproximación puntual según la expresión (3). En otros casos, como en la aproximación lineal (1) o puntual según (4), el usuario debe reproducir el cálculo siguiendo estrictamente el TG-43 U1.

Las utilidades de reconstrucción y cálculo de los SP deben verificarse mediante las pruebas establecidas en el Protocolo del Grupo de Control de Calidad en Sistemas de Planificación¹⁵, que incluyen la verificación de los histogramas dosis volumen (HDV), tan importantes en BT de próstata.

Toda planificación realizada por el SP debe seguirse de una verificación independiente de la misma¹⁵. Esta recomendación incluye también a toda aplicación en BT, y el TG-56 de la AAPM¹³ indica lo esencial de su realización para asegurar que la distribución de dosis absor-

bida sea consistente con las posiciones de las fuentes, su TKRA y los tiempos de permanencia, recomendación que incluye el TG-64¹ específicamente para BT permanente de próstata. En la bibliografía se proponen varios métodos para su realización tanto en HDR, cuyo resumen puede encontrarse en el libro BRAPHYQS⁵, como en LDR (Pérez 1998). Para el caso de semillas en implantes permanentes puede adoptarse el método sencillo descrito por Lliso y col. (Lliso 2006), que, en líneas generales, puede aplicarse también a HDR. Consiste en reproducir en una hoja de cálculo el formalismo TG-43, ya sea para la fuente de HDR o las de LDR, importando desde el SP las posiciones y tiempos de las mismas y de un conjunto de puntos de cálculo, y de esta manera realizar una verificación completa, rápida y precisa de cada cálculo, tan rápida que se lleva a cabo en pocos minutos incluso dentro del proceso intraoperatorio en el quirófano. La realización de esta verificación economiza la evaluación de la constancia de un significativo conjunto de pruebas al SP.

EQUIPOS DE CARGA DIFERIDA AUTOMÁTICA

Como se ha indicado previamente, el caso de la HDR está contemplado en las recomendaciones del libro BRAPHYQS⁵, de aplicación en general a todos los equipos de carga diferida automática.

Mención especial es el equipo para semillas de LDR en implantes permanentes SeedSelectron. Existen dispositivos específicos para verificar la correspondencia entre la posición de las agujas y la siembra de fuentes realizada y la planificada. Los usuarios de este equipo deben seguir las recomendaciones del trabajo de Rivard y col.³, que contiene una descripción muy completa de todos los elementos y funcionalidades de este equipo.

Radioprotección

Este apartado se centra en la LDR, ya que en el caso de la HDR se deben adoptar las medidas de protección radiológica establecidas para todo tipo de tratamientos con este sistema de carga diferida automática de una sola fuente, descritas en BRAPHYQS⁵.

En el caso de implantes permanentes, aunque las fuentes de ¹²⁵I y ¹⁰³Pd son de baja intensidad, deben contemplarse las medidas de protección

radiológica adecuadas para el paciente, personal de operación y público en general.

En las diferentes fases de preparación del implante debe comprobarse el número de semillas inicial así como las sobrantes, ya que habitualmente el número de fuentes adquiridas supera notablemente a las implantadas, debiendo clasificarse correctamente las sobrantes como residuos.

La manipulación de las semillas se realizará con pinzas, empleándose mamparas y delantales adecuados en la preparación y realización del implante; para protegerse es suficiente un delantal y protector tiroideo estándar equivalente a 0.5 mm de plomo. La protección debe incluir también a la fluoroscopia que suele apoyar en muchos casos a la ecografía en la realización del implante.

Se deben evaluar los niveles de dosis alrededor del paciente cerca de la pelvis y en diferentes puntos a una distancia de 1m alrededor de la zona del implante, así como en todas las dependencias involucradas en la preparación y realización del implante desde la recepción de material, medida, preparación, implante, hasta su ubicación en residuos, orina y habitación del paciente, que suele quedar hospitalizado un día tras el implante. Para ello es necesario un monitor de sensibilidad adecuada.

Los pacientes tratados con implantes permanentes no representan riesgo de radiación para el público. Existen trabajos (Dauer 2004) que muestran, para un gran número de casos, los niveles de dosis alrededor de pacientes con implantes permanentes típicos. La tasa media de dosis equivalente en la superficie anterior es de 37 µSv/h para ¹²⁵I y de 8 µSv/h para ¹⁰³Pd. A 30 cm se reducen a 6 µSv/h y 3 µSv/h respectivamente, disminuyendo a menos de 1 µSv/h a 1 metro.

Es de destacar que las diferentes recomendaciones indican distintas actuaciones y plazos en las recomendaciones a los pacientes; por ejemplo, el TG 64 de la AAPM señala que no es necesario filtrar la orina del paciente ni la recogida de las eventuales semillas expulsadas. Dado que la Comisión Internacional en Protección Radiológica (ICRP) ha preparado recientemente un documento¹⁴ que fija todos los aspectos

de la protección radiológica asociada a estos implantes permanentes, a continuación se hace un resumen de sus recomendaciones más importantes.

Tras analizar un gran conjunto de datos en la bibliografía, ya sean medidos o calculados, ICRP concluye que la dosis a los familiares resulta muy por debajo del límite de 1mSv, por lo que no son necesarias medidas sistemáticas a los mismos. Sin embargo, más por razones de "tranquilidad" que de radio-protección, se recomienda limitar el tiempo que el paciente pueda tener niños sentados sobre él, así como contactos con mujeres embarazadas por largos períodos de tiempo. La excepción a la regla es el caso en que la pareja del paciente esté embarazada al tiempo del implante, y en esa situación deben realizarse medidas a 30 cm de la pared pélvica anterior. Si resultan superiores a 30 Sv/h deben adoptarse precauciones especiales tales como aumentar la distancia o usar camas separadas hasta la finalización del embarazo.

Respecto a la migración, aunque la probabilidad es muy baja, esta puede ser hacia los pulmones o hacia el exterior por la orina o semen. La migración hacia el pulmón suele producirse en los primeros días tras el implante, por lo que es habitual la realización de una radiografía de tórax en la primera visita posterior al mismo. ICRP recomienda filtrar la orina los primeros 3 días, aconseja instruir al paciente que no debe tocar las semillas, que debe utilizar pinzas y guardarlas en un contenedor que se le suministre en el Hospital, que suele ser en el que se reciben las semillas, o en un vial de vidrio. Si la perdida es posterior a los 3 días no es necesaria su recogida y se pueden dejar en el retrete y haciendo correr el agua. ICRP recomienda usar preservativo durante 2 semanas tras el implante o en las primeras 5 eyaculaciones

Respecto a la cremación, se permite tras un año del implante. Antes de este periodo se debe extraer previamente la próstata o tomar precauciones especiales para el personal involucrado (uso de guantes y protección respiratoria), colocando al paciente en un recipiente sellado hasta al menos 1 año tras el implante. Las cenizas no pueden esparcirse al ambiente hasta que hayan transcurrido al menos 10 períodos de semidesintegración.

Como Apéndices del documento, ICRP proporciona ejemplos de recomendaciones escritas para los pacientes así como un informe específico personal para los mismos.

Bibliografía

El lector puede encontrar tanto los aspectos básicos como un contenido exhaustivo de la dosimetría física y clínica en BT en el texto del curso de la SEFM de "Fundamentos en Braquiterapia" de los autores: Antonio Brosed, Facundo Ballester, Vicente Crispín, Teresa Eudaldo, Jesús de Frutos, Arrate Guisasola y Jose Pérez-Calatayud. Uno de los temas (T. Eudaldo, A.Guisasola) se dedica específicamente a BT permanente.

- 1.** Yub Y., Anderson L., Li Z., Mellenberg D., Nath R., Schell M., Waterman F., Wu A., Blasco J. *Report of the AAPM Task Group No 64. Permanent prostate seed implant brachytherapy*, "Med. Phys." 26:2054-2076 (1999).
- 2.** Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbot GS, Mitch MG, Nath R, Williamson JF. *Update of the AAPM Task Group No 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations*, "Med. Phys." 31: 633-674 (2004).
- 3.** Rivard M, Evans D., Kay I. *A technical evaluation of the Nucletron FIRST system: Conformance of a remote afterloading brachytherapy seed implantation system to manufacturer specifications and AAPM Task Group report recommendations*, J. "App. Clin. Med. Phys." 6:22-50 (2005).
- 4.** J. Pérez-Calatayud, R. Arrans Lara, J.M. De Frutos Baraja, A. Guisasola Berasategui, J. Macías Jaén and J. Valverde Morán, *Calibración, matrices de dosis, y control de calidad en Braquiterapia: Informe del Grupo de Trabajo de Braquiterapia de la SEFM*, "Física Médica" 0(1): 1-49 (2000).
- 5.** Estro Booklet No 8 *A Practical Guide to Quality Control of Brachytherapy Equipment* Edited by J. Venselaar and J. Pérez-Calatayud ESTRO 2004. Available free on www.estro.be.
- 6.** Z. Li, R. Das, L. DeWerd, G. Ibbot, A. Meigooni, J. Perez-Calatayud, M. Rivard, R. Sloboda, J. Williamson. *Dosimetric prerequisites for routine clinical use of photon emitting brachytherapy sources with average energy higher than 50 KeV*, Med. Phys. 34: 37-40 (2007) .
- 7.** Nag S., Bice W., DeWyngaert K., Prestidge B., Stock R., Yu Y. *The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis*, "Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys." 46: 221-230 (2000).

- 8.** Hoskin P., Venselaar J., on behalf of the BRAPHYQS and PROBATE groups of GECESTRO *Prostate brachytherapy in Europe: Growth, practice and guidelines*, “Radiother and Oncol.” 83: 1-2 (2007).
- 9.** Ash D., Flynn A., Battermann J., Reijke T., Lavagnini P., Blank L. *ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer*, “Radiother and Oncol.” 57: 315-321 (2000).
- 10.** Salembier C., Lavagnini P., Nickers P., Mangili P., Rijnders A., Polo A., Venselaar J., Hoskin P., on behalf of the PROBATE group of GEC ESTRO *Tumour and target volumen in permanent prostate brachytherapy: A suplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy*, “Radiother and Oncol.” 83: 3-10 (2007).
- 11.** Kovacs G., Potter R., Loch T., Hammer J., Kolkman I., Rosette J., Bertemann GEC/ESTRO-EAU *recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer*, “Radiother and Oncol.” 74: 137-148, (2005).
- 12.** ICRU Report 58 *Dose and volume specification for reporting interstitial brachytherapy*, International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU, Bethesda, Maryland, USA; 1997
- 13.** R. Nath, L. L. Anderson, K. J. A. Meli, A. J. Olch, J. A. Stitt and J. F. Williamson *Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56*, “Med. Phys.” 24: 1557-1598 (1997).
- 14.** ICRP Publication 98: *Radiation aspects of brachytherapy for prostate cancer*. 98 July 2006.
- 15.** Delgado JM, García-Vicente F, Millán E. *Protocolo para el Control de Calidad en sistemas de planificación de terapia con radiaciones ionizantes*, Madrid: SEFM; 2005.

Tratamiento

capítulo

Actitud expectante en el Cáncer de Próstata, Indicaciones y Opciones

María del Pino Alcántara Carrió - Sofía Córdoba Largo - Manuel de las Heras González

Servicio de Oncología Radioterápica

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO SAN CARLOS - MADRID

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en el hombre y desde que se han implantado los programas de prevención secundaria se ha evidenciado un importante aumento de la incidencia de estos tumores, aunque no está del todo claro si estos programas basados en la detección tumoral mediante el PSA han reducido la mortalidad. Uno de los últimos estudios publicados que analizan la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata en la era del PSA sí ha demostrado una alta supervivencia de estos pacientes seleccionados con PSA, si los comparamos con la población general (Supervivencia global a 5 y 10 años del 99% y 95% respectivamente)¹. Actualmente, hay al menos dos estudios aleatorizados que analizan la influencia de los programas de detección precoz, mediante la determinación de PSA, en el descenso de mortalidad en pacientes con CP y los datos preliminares parecen apoyar esta afirmación, pero los resultados no serán publicados antes del año 2008^{2,3}; aunque hay muchos datos en la bibliografía médica que avalan estos programas, no hay nivel de evidencia fuerte para recomendarlo al público en general⁴.

La incidencia anual de cáncer de próstata se ha duplicado desde que se introdujo a finales de la década de los ochenta la utilización del antígeno específico prostático-PSA como herramienta de detección precoz. En los EE.UU. se han diagnosticado en el año 2006, 234.460 pacientes con carcinoma de próstata con 27.400 muertes (lo que representa el 3% de las muertes que acontecen en el varón)⁵. Por lo tanto, la proporción de muertes secundarias al CP es relativamente baja comparada con enorme cantidad de cánceres que son diagnosticados. En España, a pesar de no disponer de un registro nacional de tumores, por datos indirectos de las comunidades autónomas donde sí se registra, el cáncer de próstata es el primer tumor en incidencia y la segunda causa de mortalidad en el varón.

En un futuro inmediato, con la continuidad de los programas de detección precoz las cifras probablemente van a seguir aumentando, probablemente a expensas de tumores de bajo grado con buen pronóstico.

La edad media del diagnóstico ha disminuido desde los 70 años, antes de la instauración de los programas de detección precoz con PSA, hasta los 60 años en los países con programas de detección precoz mediante PSA instaurados a nivel nacional. Se detectan, por lo tanto, tumores de próstata con un promedio de 9 años de adelanto respecto a lo que se detectarían estos cánceres sin el establecimiento de estos programas nacionales de salud de detección precoz con PSA. Paradójicamente, se diagnostican muchos tumores que de otra forma no hubieran sido diagnosticados ni tratados^{6,7}. Esto significa que muchos pacientes con anatomía patológica de carcinoma de próstata pueden alcanzar una esperanza de vida media semejante a la que hubieran tenido sin haber sido diagnosticado de dicha enfermedad. Los estudios de autopsias en los pacientes fallecidos por otras causas diferentes al carcinoma de próstata, indican que en el 65% de las necropsias las próstatas estudiadas tienen un carcinoma; pero el dato más sorprendente es que en pacientes jóvenes, entre 30 y 39 años, las autopsias también muestran hasta en el 30% de los casos evaluados existe evidencia microscópica de adenocarcinoma en la próstata^{8,9}.

Por otro lado, el CP es una enfermedad heterogénea y estadios avanzados de la enfermedad tienen mayor mortalidad que los detectados en estadios iniciales¹⁰⁻¹³. Debido a esta mejor supervivencia en los tumores órgano-confinados, y el hecho de disponer de una prueba para detectar más precozmente estos tumores, contribuyen a que el cáncer de próstata sea, a priori, una patología ideal para realizar programa de detección precoz.

Los criterios que sugiere la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la instauración de programas de detección precoz son:

- a. Tumores asociados a una relevante morbilidad y mortalidad.
- b. Las pruebas de detección precoz deben ser capaces de detectar fases tempranas de la enfermedad.
- c. El tratamiento instaurado debe mostrar un beneficio en la supervivencia.

- d.** La prueba debe tener pocos positivos y negativos (distinguir claramente de pacientes sanos y afectados).
- e.** La prueba debería distinguir entre lesiones precoces más agresivas que requieren tratamiento, y aquellas que no lo son para evitar sobretratamiento.
- f.** La prueba debe ser poco agresiva, aceptada por la población general y con poco coste económico.

Sin embargo, la prueba de detección precoz masiva con PSA no cumple todas estas premisas, por lo que aunque se utiliza como tal no puede denominarse "marcador tumoral".

El PSA es una enzima que fue detectada en 1971 en el líquido seminal y aislada en 1979. Es de la familia de las calicreínas, codificada por un gen que está localizado en el cromosoma 19, con una acción serina-proteasa y producida por el epitelio del varón, encontrándose en elevadas concentraciones en el líquido seminal. Los mecanismos precisos que relacionan la transformación del epitelio prostático con los niveles altos de PSA en sangre no son del todo conocidos, y se ha sugerido una secreción y vertido incrementados de la enzima conforme aumenta el volumen del tumor. El PSA es altamente expresado por las células del epitelio prostático normal y los propios niveles de PSA pueden favorecer la carcinogénesis mediada por varios factores de crecimiento como son: el factor 1 de crecimiento insulina-like, factor insulina-like unido a la proteína 3, factor de crecimiento transformante β , etc, y otros muchos que están siendo investigados.

Aunque se considera a efectos clínicos un marcador del carcinoma de próstata, no es un marcador cáncer-específico y se puede elevar en otras situaciones no tumorales e incluso en casos de tumores muy indiferenciados en la próstata, como es el caso de los tumores de células pequeñas, no se producen un aumento del PSA. Pacientes con niveles de PSA > 4 ng/mL aproximadamente entre el 15-25% serán diagnosticados de cáncer de próstata. En sangre existe PSA libre y unido a proteínas sobre todo del tipo de las antiproteasas.

Esta prueba puede identificar tumores en estadios muy localizados en los estadios que pueden recibir tratamiento local antes que progresen hacia una enfermedad diseminada, pero también detecta tumores que

son sólo eventos histológicos incidentales y nunca representarán una enfermedad real. En este escenario de casos sobrediagnosticados, sería importante tener la capacidad para discernir entre los pacientes en los que puede realizarse una actitud expectante y en los que hay que ofrecerles el tratamiento local de entrada.

Muchos intentos se han realizado para mejorar la sensibilidad y especificidad del PSA, al existir interpretaciones y limitaciones por elevarse en condiciones benignas como es el caso de la hipertrofia prostática benigna (HPB)¹⁴. Los métodos actuales de detección de PSA discriminan cifras de 0.02 ng/ml, lo que ha aumentado la sensibilidad de la prueba. Además la unión del PSA a proteínas plasmáticas disminuye sensibilidad de las pruebas de detección; aunque la determinación de PSA libre mejora la sensibilidad no parece mucho más específico. Para mejorar la especificidad se ha evaluado por un lado, la densidad del PSA (dPSA), resultado de dividir el PSA total sérico entre el volumen de la glándula prostática (ng/ml/cm³), pero varios estudios han evitado que no muestran una mejoría significativa sobre el PSA total. Por otro lado, la velocidad del PSA (vPSA) con el tiempo se basa en tres determinaciones con intervalos de 6 meses durante un tiempo no inferior a 12 meses. Con esta fórmula se estudia la cinética del PSA y esto podría indicar indirectamente tumores de crecimiento más rápido (cinética tumoral mayor) lo que a su vez podría permitir seleccionar los tumores más adecuados para biopsiar.

Katja Fall del Instituto Karolinska de Suecia¹⁵ ha presentado recientemente los resultados del estudio del Grupo de Cáncer de Próstata Escandinavo en el Simposio de Cáncer de Próstata de 2006. El objetivo era analizar la influencia de los cambios precoces del PSA y su valor pronóstico como indicador de mortalidad por cáncer, en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata sin tratamiento activo. Para ello se incluyeron 267 pacientes con carcinoma de próstata localizado (T1_{bc-2}) no tratados. Con seguimiento medio de 8.5 años, 18 pacientes (7%) están vivos pero con enfermedad metastásica, y 34 pacientes (13%), fallecen por carcinoma de próstata. Los niveles de PSA inicial y la velocidad de PSA se relacionaron estrechamente con el riesgo de metástasis y fallecimiento en los 2 primeros años. El riesgo de enfermedad agresiva se incrementa un 5% por cada aumento de 2

ng/ml/año del PSA inicial. Los autores concluyen que aunque ambas parámetros, PSA basal y cinética de PSA, son factores pronósticos para mortalidad cáncer-específica, son factores pronósticos pobres en enfermedad órgano-confinada en pacientes no sometidos a tratamiento activo.

En la actualidad al no poder predecir con exactitud la conducta biológica de un tumor evaluado individualmente, se ofrece un procedimiento curativo a todos los pacientes con enfermedad localizada, a pesar que muchos pacientes podrían beneficiarse de no recibir ningún tratamiento activo. Por otro lado los tratamientos estándar disponibles tienen unos riesgos personales importantes que no deben desdeñarse como son efectos iatrogénicos, incluido dolor, incontinencia urinaria, impotencia, ingreso hospitalario, alteración de la calidad de vida y ocasionalmente muerte, además de enormes costes para los sistemas nacionales de salud.

La estrategia óptima desde el punto de vista clínico supone ofrecer al paciente un tratamiento que aumente la supervivencia libre de enfermedad, con una mínima morbilidad y máxima preservación de la calidad de vida. La selección del tratamiento debería basarse en las características individuales de cada tumor y de cada paciente¹⁶.

Clásicamente, el intento de individualizar el manejo en los tumores muy localizados se basa en el estudio de factores pronósticos conocidos como son el estadio (T), el "Gleason score", la concentración del PSA y los resultados de las biopsias repetidas paciente¹⁷. El tiempo de duplicación del PSA (TDPSA) parece discriminar los tumores con fenotipos más agresivos, a pesar de que alberguen factores favorables al inicio de la enfermedad. El TDPSA se correlaciona con volumen prostático y es un predictor de progresión clínica^{16,18}.

Además de estos factores clínicos y bioquímicos, que hoy en día constituyen la base de nuestra práctica clínica, existe una gran inquietud en la comunidad científica en conocer la firma genética de estos tumores y poder predecir aquellos casos de buen pronóstico en los que no sería necesario tratamiento y nos permitiere la observación, frente a aquellos otros tumores en los que sería necesario un determinado tratamiento. Hoy en día, con la aceptación de las técnicas de biología molecular cada vez son más los estu-

dios que analizan estos factores moleculares y su valor pronóstico. Un biomarcador ideal sería aquel que permitiere distinguir entre un carcinoma biológicamente agresivo, independiente del grado, de un carcinoma de bajo riesgo y curso indolente. Teniendo en cuenta además que hasta el 30-50% de las biopsias son falsos negativos, estos biomarcadores permitirían una aproximación diagnóstica más precisa.

Recientemente se ha publicado una revisión de los principales biomarcadores relacionados con el cáncer de próstata basado en la información de la Conferencia de Biomarcadores de Cáncer de Próstata, Denver 2005¹⁹. Las investigaciones más recientes se centran en todos los campos, desde la proteómica hasta la genómica, investigando en el descubrimiento de marcadores biológicos con función pronóstica y predictiva²⁰. La transmisión de señales a través del receptor del Factor de crecimiento Insulina-like (IGF-I) parece ser un determinante del desarrollo de cáncer de próstata. Hay numerosos estudios que así lo han demostrado^{21,22}. En un metaanálisis reciente se concluyó que los niveles séricos de IGF-I elevados por encima de los niveles normales duplicaba el riesgo de padecer cáncer de próstata²³. En la actualidad numerosos estudios de detección precoz de cáncer de próstata incluyen como objetivos secundarios el análisis de biomarcadores de riesgo con significación pronóstica²⁴. Por otro lado, otros estudios cuyo objetivo es analizar pacientes en riesgo de recidiva también incluyen secundariamente estudio de biomarcadores de moleculares, predictivos de respuesta. Es el caso del Southwest Oncology Group 9921 y del TAX 3501, cuyos resultados aun no están publicados. Finalmente, el estudio prospectivo más largo hasta la fecha, el Inter-SPORE pretende evaluar entre los biomarcadores más emergentes hoy en día en el cáncer de próstata (8q24, caveolin 1, hK2, ki67, p27, EZH2, c-met y TGF1); y su valor pronóstico y sobre todo predictivo de respuesta a tratamientos locales como la cirugía o la radioterapia.

La opción de mantenimiento (*surveillance*) o la actitud de esperar y ver (*watchful waiting*), y últimamente la llamada observación o monitorización activa, conllevan la filosofía de no erradicar el tumor de entrada y diferir el tratamiento local hasta que aparezcan signos o síntomas de progresión en tumores que parecen albergar un buen pronóstico. De todas maneras, es importante distinguir entre los términos de

observación, *actitud conservadora* o *watchful waiting* y el de *vigilancia activa*. La *observación* o *actitud conservadora* es una vigilancia pasiva y sólo se ofrece el tratamiento cuando aparecen los síntomas, muchas veces en situaciones clínicas en las que el tratamiento es sólo paliativo^{13,25-27}. La *vigilancia activa* es una estrategia en la cual se intenta individualizar el tratamiento, seleccionando sólo los pacientes que se pueden beneficiar de una terapia curativa^{16,18,28,29}. La monitorización se realiza utilizando las concentraciones séricas del PSA, sobre todo de la vPSA o del tiempo de doblaje (tdPSA), y repetidas biopsias prostáticas cuando son necesarias, si ha existido una elevación de los parámetros anteriores. (Tabla 1).

Tabla 1- Diferencias entre una actitud activa y pasiva en los pacientes.

(Adaptada de C. Parker: The Lancet Oncology 2004) ³⁴

	Vigilancia Activa	"watchful waiting"
Objetivos	Individualizar el tratamiento	Evitar el tratamiento
Tipo de tumor	T ₁₋₂ ; Gleason score = 0 < 7; PSA inicial < 15 ng/mL	Cualquier T; Gleason = 0 < 7; y cualquier PSA.
Características del paciente	Aceptables para tratamiento radical. Edad 50 a 80 años	Edad > de 70 años; Esperanza de vida < 15 años
Monitorización	Frecuentes test con PSA; Repetidas biopsias.	No es importante el test del PSA, ni repetir las biopsias.
Indicadores para tratar	Tiempo de doblaje del PSA corto; Aumento del grado en las biopsias	Progresión de los síntomas.
Tiempo para tratar	Inmediato cuando se indica	Retrasado
Intención del tratamiento	Radical	Paliativa

La práctica habitual en la clínica diaria es ofrecer una alternativa de tratamiento radical a los pacientes con tumores de próstata de buen pronóstico. Sin embargo con los datos que disponemos, ningún estudio aleatorizado ha demostrado que se mejore definitivamente la supervivencia de algunos tumores órgano-confinados con un tratamiento radical de entrada, y por lo tanto la política de "observar y esperar" o no tratamiento de entrada, es el tratamiento de estos pacientes en muchos países industrializados, con resultados satisfactorios en muchos enfermos. En la actualidad está en marcha un estudio aleatorio prospectivo aleatorizado (START); en este ensayo se incluyen pacientes de bajo riesgo-favorable y se distribuyen

aleatoriamente a vigilancia activa frente al tratamiento estándar que el paciente elija (prostatectomía, braquiterapia o radioterapia externa). El objetivo principal del estudio es analizar la mortalidad causa-específica. Sus resultados finales nos serán muy útiles para la toma de decisiones.

Disponemos de datos de tres grandes estudios poblacionales, retrospectivos, en los que se evalúa el tratamiento conservador, observación, que pueden aportarnos datos indirectos de la historia natural del carcinoma de próstata antes de la utilización generalizada del PSA.

Un estudio poblacional realizado en Suecia y publicado por Johansson y col.¹³, comparan de forma indirecta un grupo de pacientes que no recibe tratamiento hasta que aparecen síntomas y otro similar con tratamiento inmediato. Este estudio es anterior a la generalización del PSA, y la mortalidad está corregida por las muertes no relacionadas con el carcinoma de próstata. La mortalidad causa-específica es de 6.2%, 13.2% y 19% a los 5, 10 y 15 años de seguimiento, con independencia del grado de los tumores. En este estudio se encontró una mortalidad del 68% a los 15 años en los tumores pobemente diferenciados (84 muertes/124 diagnosticados); 38% (116/306) en los tumores moderadamente diferenciados, y 16% (35/212) en lo bien diferenciados. Los autores concluyen que en aquellos pacientes con una esperanza de vida inferior a 15 años y tumores de bajo grado de la OMS o con enfermedad localizada, la actitud expectante puede ser una buena opción. A pesar de estos datos, los resultados hay que tomarlos con mucha precaución pues corresponden a la era pre-PSA e incluye un alto porcentaje de tumores de gran volumen diagnosticados muchos de ellos tras resección transuretral (RTU), que por el contrario detecta tumores menos agresivos.

Datos de la Universidad de Connecticut (EE.UU.)^{25,26} en varones diagnosticados de carcinoma de próstata entre 1971 a 1984 (antes de la utilización del PSA como cribaje) son de gran valor, ya que los pacientes eran estratificados por el "Gleason score"; el propio Dr. Gleason revisó el material extraído con las biopsias, y un seguimiento de más de 15 años. Las probabilidades de fallecer de cáncer de próstata oscilaban entre el 4-7% en pacientes con Gleason 2-4, entre el 6-

11% con Gleason 5, entre el 18-30% con Gleason 6, entre el 40-60% con Gleason 7, y del 60% en pacientes con Gleason 8-10. Estos datos son importantes al no existir apenas estudios prospectivos que diferencien claramente los grado de Gleason 5, 6 y 7 y además obtengan unos resultados tan diferentes en mortalidad. La mayoría de estudios agrupan los tumores con Gleason 5, 6 y 7 en el mismo grupo de riesgo, a pesar poseer un pronóstico muy diferente, lo que puede hacernos llegar a conclusiones no reales. En la actualización de estos datos a los 20 años y publicados en el año 2005³⁰, los autores concluyen que la mayoría de pacientes que fallecen por cáncer prostático son en su mayoría tumores de alto grado. Desde que se inició este estudio y tras su publicación, hay hoy en día nuevas orientaciones histopatológicas que hacen que este estudio también tenga claras limitaciones:

- 1) La proporción de tumores con Gleason 2-4 e incluso 5 era muy baja, como es de esperar en un estudio observacional puro. Incluso en la actualidad, en la era del despistaje con PSA, la mayoría de tumores corresponden a Gleason 6 y 7 (60% de los casos diagnosticados en los EE.UU).
- 2) Actualmente, los tumores diagnosticados mediante el cribado con PSA son en su mayoría de pequeño volumen y, por tanto, más favorables que en los estudios realizados en la era pre-PSA.

El tercer estudio en relación con la actitud conservadora, es un trabajo que incluye 6 estudios no aleatorizados publicados previamente²⁷; la edad < 61 años y el grado 3 de la OMS (Gleason 8-10) se relacionaron en este estudio con una mayor mortalidad causa-específica en los pacientes en los que se realizó tratamiento diferido (66%), mientras que tumores de grado 1 (Gleason 2-4) o grado 2 (Gleason 5-7) presentaban una baja mortalidad por cáncer (13%). Los autores concluyen en base a estos datos que los tumores de bajo grado de la OMS pueden mantenerse una actitud conservadora.

Existen grandes discrepancias entre estos tres estudios respecto a mortalidad en pacientes sometidos a observación. Posiblemente sea debido a la diferente metodología y clasificación de los pacientes mediante grado de la OMS y no mediante grado Gleason, y por lo tanto la comparación de grupos no totalmente superponibles; el grado 2 (5-7 Gleason) en el estudio sueco son casi todos Gleason 7 con peor pronóstico.

Las mayores decisiones en medicina (y por supuesto en oncología) se

toman en base a estudios comparativos. El ensayo clínico es la evaluación experimental de un tratamiento aplicado a seres humanos, y en oncología los estudios investigacionales son importantes al no estar los tratamientos exentos de toxicidades y ser relativamente poco efectivos, por lo cual las diferencias son escasas y apenas superiores al 10%. Los estudios retrospectivos o no aleatorizados dan lugar a enormes sesgos y no permiten sacar conclusiones. En los estudios de *watchful waiting* para evaluar la historia natural del carcinoma de próstata, aparece un fenómeno muy común en medicina, y es la inmigración por estadios o el fenómeno de Will Rogers. Con la aparición del despistaje por PSA, no es posible aceptar en su totalidad los datos previamente obtenidos, pues los grupos pronósticos obtenidos con la prueba son más homogéneos, aunque la mortalidad global no sufre variación alguna. Es conocido en Medicina, que cuanto menos rigurosos y exigentes sean los estudios, más probable es que se sobreestimen los efectos favorables. Esto nos obliga a sacar conclusiones tras aplicar el método científico, que constituyen en esencia los estudios aleatorizados y prospectivos, bien diseñados y con pocos falsos positivos o negativos (Nivel de Evidencia I de ASCO). Es por tanto que, en la selección de pacientes para valorar el tipo de tratamiento más adecuado deberían instaurarse estudios clínicos de alto nivel.

Entre 1989 y 1999 el Grupo Escandinavo de Cáncer de Próstata distribuyó al azar a casi 700 pacientes entre cirugía radical de entrada y *watchful waiting*³¹. Tras 6.2 años de seguimiento medio, el tratamiento activo reducía significativamente, la mortalidad causa-específica (7.1% vs. 13.6%; RR: 0.56, p=0.02), las metástasis a distancia (13.4% vs 27%; RR: 0.60, p=0.03), la progresión local (61.1% vs 19.3%; RR: 0.44, p<0.001) y la mortalidad global (22% vs 28.3%; RR: 0.74, p=0.31). Estos datos son de máxima evidencia, Nivel I de ASCO, y nos indican que la actitud conservadora conlleva un mayor riesgo de metástasis y muerte por cáncer a los 8 años en tumores de intermedio y bajo grado. Recientemente se han actualizado los datos con más de 10 años de seguimiento³¹. En el brazo control (*watchful waiting*) la mortalidad específica por cáncer de próstata es mayor comparada con el brazo de prostatectomía radical. El mayor beneficio acontece en los pacientes menores de 65 años. La disminución absoluta del riesgo de mortalidad causa-específica con el tratamiento quirúrgico fue del 5.3%, 10.2% de las metástasis a distancia, 25% de progre-

sión local y 5% de la mortalidad global.

Si nos atenemos a estos resultados no es posible argumentar que la política de observación sea apropiada para *todos* los pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata, y las dudas existentes sobre la efectividad de formas curativas en los tumores localizados (base conceptual de los programas de *watchful and waiting*) han desaparecido, aceptándose que los tumores localizados pueden controlarse a largo plazo (curación), con prostatectomía radical o radioterapia. La observación sólo puede ofrecerse a pacientes mayores con menos de 10 años de esperanza de vida y comorbilidades por enfermedades concomitantes³³.

De todas maneras, al analizar con más detalle los resultados del estudio escandinavo se observan grandes limitaciones para ser aplicado de forma general al manejo actual del carcinoma de próstata diagnosticado con programas de detección precoz. En primer lugar, este ensayo se realizó en pacientes diagnosticados por sintomatología y no por detección precoz de los tumores, ya que fueron evaluados antes de la instauración de los programas de detección con el PSA. Constituyen por lo tanto un grupo de tumores de peor pronóstico, pues en caso de haber sido diagnosticados con PSA tendrían menor volumen tumoral y serían un grupo de carcinomas más favorable para no aplicar tratamiento activo alguno. En segundo lugar se incluyeron en la rama de observación, tumores de grado intermedio, lo cual no parece razonable a la vista de los datos que poseemos en la actualidad. En tercer lugar, el grupo de observación incluía más pacientes T_{1b} y "Gleason score" más alto (103 pacientes con Gleason 7-10), comparado con los pacientes tratados con prostatectomía, con sólo 91 pacientes con este grado. Finalmente, el PSA medio de los pacientes incluidos es de 12.9 ng/ml, casi el doble que el de la población actual de los EE.UU. que es de 6 ng/ml. Esto puede traducir que la rama de observación tendría tumores mucho más favorables y la diferencia entre ambas opciones apenas llegaría al 5%.

En resumen, el "sobrediagnóstico" mediante la prueba del PSA pudiera no ser un problema, salvo el económico, si el tratamiento radical no llevara implícita morbilidad alguna, pero los efectos colaterales de cualquier tratamiento radical no son despreciables. La Sociedad Americana de Cáncer (ACS) recomienda que la determinación del PSA y el tacto rectal, deberá

realizarse anualmente desde el principio de los cincuenta a los hombres que tienen una expectativa de vida de al menos 10 años.

Lo ideal sería disponer de buenos marcadores biológicos y clínicos que fuesen capaces de individualizar y seleccionar los tumores con fenotipo más maligno que a pesar de los factores favorables de entrada van a necesitar un tratamiento curativo activo. Actualmente disponemos del estadio tumoral, volumen del tumor, concentración del PSA y cinética del PSA pero todavía no están incluidos en nuestra práctica clínica diaria selección de pacientes en función de su biotipo molecular.

La política de vigilancia activa puede permitir proteger del tratamiento radical al 75% de los pacientes sin comprometer la supervivencia, evitando los síntomas y costes que proporcionan los tratamientos con intención curativa. De todas formas como cualquier protocolo de investigación en medicina, un estudio prospectivo y aleatorizado permitirá conocer si la actitud de no tratar de entrada en los pacientes de bajo riesgo es una alternativa ética de tratamiento inicial. Este estudio ya está en marcha en el Reino Unido (*Protec T study*) y otro similar va a comenzar en Canadá.

Conclusiones

- El PSA a pesar de su uso y utilidad en los programas de detección secundaria en el carcinoma de próstata órgano-confinado, no es un perfecto marcador tumoral pues tiene claras limitaciones para seleccionar los grupos de pacientes que deben o no ser tratados.
- Todavía no tenemos el máximo Nivel de Evidencia de que el cribaje con PSA disminuye la mortalidad total causada por el carcinoma de próstata.
- Como ocurre con la oncología basada en la metodología científica, sólo los estudios prospectivos actuales que están pendientes de ser publicados, nos dirán de forma inequívoca si existen determinados grupos de pacientes a los que se puede ofrecer una política de "vigilancia activa".
- En la actualidad, mientras no dispongamos de estudios aleatori-

zados/prospectivos, deberá existir un diálogo fluido entre el médico y los pacientes, sobre las ventajas e inconvenientes de cada tratamiento y actitud. Parece claro que no todos los pacientes necesitan tratamientos activos, que por otra parte no están exentos de efectos secundarios, pero a su vez no podemos asegurar a cada paciente de forma individual, al tomar las decisiones basadas en los datos clínicos y biológicos actuales, que van a tener un cáncer de próstata no agresivo clínicamente.

■ Queda todavía mucha investigación que realizar en este campo, y posiblemente en un futuro no lejano, con marcadores tumorales moleculares estaremos en disposición de actuar sólo en los pacientes que lo necesitan y evitar el tratamiento en situaciones que sólo representan eventos histológicos incidentales y no una enfermedad real.

Bibliografía

1. Brenner H and Arndt V. *Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population based-estimates for the year 2000 by period análisis.* “J Clin Oncol” 2005;23:441-447.
2. Schoeder FH and Bangla CH. *The European Randomized Study of Screening for prostate Cancer (ERSPC).* “Br J Urol” 1997;79:68-71.
3. Gonagan JK, Prorok PC, Hayes RB et al. *The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: History, organization, and status.* “Control Clin Trials” 2000;21:251S-272S(suppl 6).
4. de Koning HJ, Liem MK, Baan CA, et al. *Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial.* “Int J Cancer” 2002;98(2):268-73.
5. Jamel A., Siegel R, Ward E y col. *Cancer statistics, 2006.* “CA Cancer J Clin” 2006; 56: 106.
6. Greenlee RT, Murria T, Bolden S et al. *Cancer Statistics,2000.* “CA Cancer J Clin” 2000;50:7-33.
7. Sarma AV, and Schottenfeld D. *Prostate cancer incidente, mortality, and survival trenes in the United Status:1981-2001.* “Semin Urol Oncol” 2002;20:3-9.
8. Scardino PT: *Early detection of prostate cancer.* “Urol Clin” N AMER 1989;16(4):635.
9. Thompson IM, Pauker DK, Goodman PJ et al. *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < or =4.0ng per mililiter.* “N Engl J Med” 350:2239-2246.
10. Glaeson DE, Mellinger G. *The Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging.* “J Urol” 1974;111:58-64.
11. Johansson JE, Adami HO, Andersen SO et al. *Natural history of prostate cancer: A population based study of 223 untreated patients.* “Lancet” 1989;1:799-803.
12. Johansson JE, Adami HO, Andersen SO et al. *High 10-year survival rate in patients with early untreated prostate cancer.* JAMA 1992;267:2191-2196.

- 13.** Johansson JE, Holmberg L, Johansson S et al. *Fifteen year survival in prostate cancer. A prospective population-based study in Sweden*. JAMA 1997;277:467-471.
- 14.** Bunting PS: *Screening for prostate cancer with prostate specific antigen biases*. "Clin Chim Acta" 315:71-97,2000.
- 15.** Fall K, Garmo H, Andrén O, et al. *Prostate-Specific Antigen Levels as a Predictor of Lethal Prostate Cancer*. "J Natl Ca Inst 2007" 99(7):526-532.
- 16.** Klotz LH. *Active surveillance for prostate cancer: For Whom*. "J Clin Oncol" 2005;23:8165-8169.
- 17.** D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. *Determinants of prostate cancer survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era*. "J Urol" 170:S42-S46,2003.
- 18.** Choo R, DeBoer G, Danjoux C et al. *PSA doubling time of prostate carcinoma manager with watchful observation alone*. "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2001;50:615-620.
- 19.** Flraig TV, Nordeen SK, Lucia MS et al. *Conference report and review: current status of biomarkers potentially associated with prostate cancer outcomes*. "J Urol" 2007;177(4):1229-1237.
- 20.** Sharma SP. *New markers to detect prostate cancer*. "Lancet oncology" 2007;8:380.
- 21.** Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E et al. *Plasma insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study*. "Science" 1998;279:563.
- 22.** Renehan AG Zwahlen M, Minder C et al. *Insulin-like growth factor (IGF-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and metaregression analysis*. "Lancet" 2004;363:1346.
- 23.** Schanefey T, Husein R, Bubley G et al. *Hormonal predictors of prostate cancer: a Meta-Analysis*. "J Clin Oncol" 2000; 18:847-853.
- 24.** Grizzle WE, Semmes OJ, Basler J et al. *The early detection research network surface enhanced laser desorption and ionization prostate cancer detection study: a study of biomarker validation in genitourinary oncology*. "Urol Oncol" 2004;22:337.
- 25.** Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. *Long term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer*. JAMA 1995;274:626-631.
- 26.** Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. *20-years outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer*. JAMA 2005;293:2095-2101.
- 27.** Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS et al. *Results of conservative management of cli-*

nically localized prostate cancer. "N Eng J Med" 1994;330:242-248.

28. Choo R, Klotz L, Danjoux C et al. *Feasibility study of watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate cancer with selective delayed intervention based on PSA, histologic, and/or clinical progression.* "J Urol" 167:1664-1669,2002.

29. Klotz L: *Active surveillance with selective delayed intervention: Using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer.* "J Urol" 172:S48-S50,2004.

30. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DE, et al. *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer* JAMA 1998;280:1008-1010.

31. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesson F et al. *A randomized trial comparing radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer.* "N Eng J Med" 2002;347:781-789.

32. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al. *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer.* "N Eng J Med" 2005;352:1977-1984.

33. Barnes RW. *Survival with conservative therapy.* JAMA 1969;210(2):331.

34. C. Parker: *The Lancet Oncology* 2004; 5: 101.

capítulo

10 Prostatectomía Radical Retropúbica. Prostatectomía Perineal. Prostatectomía Laparoscópica

Antoni Gelabert Mas - Oscar Bielsa Galí - José Antonio Lorente Garín
Servicio y Cátedra de Urología
HOSPITAL DEL MAR. BARCELONA

CONTENIDO

Prostatectomía Radical Retropública

Objetivos de la cirugía • Preparación del paciente • Técnica quirúrgica

Prostatectomía Perineal

Técnica: Procedimiento de la Prostatectomía radical por vía perineal

- Variantes en la vía de acceso

Prostatectomía Laparoscópica

Generalidades • Ventajas e inconvenientes • Técnica Quirúrgica

Prostatectomía Radical

La prostatectomía radical por cirugía abierta de acceso retropúbico es el procedimiento terapéutico "gold estándar" para el cáncer de próstata localizado¹⁹. Tanto la técnica quirúrgica así como los resultados han mejorado evolutivamente desde principios de los años ochenta, a partir de los trabajos de Walsh¹⁹.

Objetivos de la Cirugía

- **Salud:** extirpar "in toto" el cáncer prostático, curación de la enfermedad.
- **Oncológico:** evitar o reducir al mínimo el índice de márgenes quirúrgicos positivos, ya que en estos casos existe una disminución de supervivencia actuarial de los pacientes a largo plazo^{4,11};
- **Funcional:** evitar al máximo los trastornos funcionales, especialmente: incontinencia urinaria y disfunción erétil; estos datos adquieren mayor importancia a medida que el diagnóstico afecta a varones jóvenes²⁰.

Sin duda los resultados médico, oncológico y funcional, de esta cirugía requiere por parte del Urólogo un perfecto conocimiento de la anatomía y una técnica quirúrgica rigurosa y exquisita.

Otros factores muy importantes que optimizan los resultados son: colaboración fluida con el anestesiólogo; instrumentación específica y adaptada a las exigencias de la técnica operatoria ello con un equipo de enfermería bien entrenado: instrumentista y de campo, las que no tienen acceso visual al campo operatorio.

Preparación del Paciente

Como precaución debe existir un intervalo de entre 4 y 6 semanas entre las biopsias prostáticas efectuadas para el diagnóstico y la prostatectomía, y éste será mayor en caso de prostatitis después de una biopsia; y 2 meses mínimo tras una RTU prostática. Los antecedentes quirúrgicos pueden ofrecer dificultades operatorias: cirugía de hernias mediante laparoscopia y las grandes mallas protésicas por hernias preperitoneales; antecedentes de cirugía prostática: la adenomectomía abierta (ATH) en mayor medida, así como la RTU.

A) AL INGRESAR: La preparación no presenta ninguna especificidad. No precisa de preparación colorrectal sistemática, ya que actualmente el riesgo de lesión rectal es muy bajo. El paciente generalmente suele ingresar en el hospital 12 horas antes de la intervención.

Para la profilaxis tromboembólica, en nuestro protocolo usamos heparina de bajo peso molecular con una inyección subcutánea al día. La primera inyección se le practica durante el período preoperatorio, al ingreso, y se continúa mientras esté ingresado y hasta 3 días después de la deambulación.

B) EN QUIRÓFANO: 1) colocación del paciente: el paciente se coloca en decúbito supino y ligeramente en lordosis aumentada de alrededor de 15° centrada a nivel de L5, cresta ilíacas. De esta manera se consigue una exposición óptima del campo operatorio, ya que abre la zona lumbo-pélvica y provocando en cierta manera una "exteriorización y superficialización" de la próstata. Existen ciertas dificultades en pacientes con cifosis o escoliosis importantes y de manera especial en pacientes que presentan anquilosis de toda la columna, en los que puede estar incluso formalmente contraindicada colocarles en esta postura; toda vez expuesto el campo operatorio, se coloca el paciente en Trendelenburg unos 30°.

Hay que fijar con seguridad el paciente en la mesa quirúrgica, si bien tomando precauciones:

- Fijación fisiológica de ambas extremidades superiores a fin de prevenir el riesgo de un estiramiento del plexo braquial por hiperextensión
- Protección de los miembros inferiores, mediante vendaje acolchado para evitar el estiramiento del nervio crural.

Colocación con técnica estéril de una sonda uretral de silicona tipo Foley 18 G.

Técnica Quirúrgica

Incisión de laparotomía media pubo-infraumbilical adaptada a la corpulencia del paciente; en pacientes delgados con pelvis amplia se puede sustituir por una incisión suprapública transversa; incisión de la aponeurosis puboumbilical con ayuda, de torundas y se efectúa despegamiento subperitoneal del espacio de Retzius, que se continúa hacia arriba y lateralmente hasta las venas ilíacas externas. Mediante un separador autoestático, sistemáticamente utilizamos el Still, se expone el campo quirúrgico.

Linfadenectomía mínima de la zona del triángulo de Paulson.

Actualmente no efectuamos linfadenectomía ya que los casos seleccionados para cirugía tanto el grado de Gleason como las cifras de la PSA, consensuadamente admiten la no práctica de la misma.

En la linfadenectomía mínima se extirpan el tejido graso-ganglionar situado en el triángulo de Paulson, delimitado en la parte superior por la vena ilíaca externa, en la parte inferior por el nervio obturador y en el interior por la arteria hipogástrica (figura 2). Con un separador se levanta la pared y se exponen unos 2 cm de vena ilíaca externa, la que se aísla mediante la colocación de un separador palpebral de Gil-Vernet.

Zona anatómica de la linfadenectomía limitada ilio-obturatrix.

La extirpación de este tejido permite descubrir el nervio obturado, el que debe preservarse cuidadosamente. Se efectúa un clampaje selectivo linfático con clips metálicos.

Tiempo de prostatectomía

No existe un plano anatómico de disección entre las glándulas prostáticas y las fibras esfinterianas; pese a ello debemos:

- iObtener una máxima longitud esfinteriana.
- iConservar suficiente manguito circunferencial de musculatura peroneural.

Por lo que la disección del ápex prostático deberemos efectuarla con extremo cuidado ya que debe preservarse en su integridad anatómica y funcional.

Incisión de la fascia endopélvica (figura 1): Incisión vertical con bisturí fino y dislaceración a tijera en la zona donde la misma se refleja sobre las fibras del elevador del ano, las que se rechazan mediante tijera o torunda. La incisión se inicia a nivel del tercio medio y se prolonga con tijeras de Metzenbaum, de un lado hacia la base de la próstata y del otro lado hacia el ligamento puboprostático, que se respeta. La ampliación de la disección también puede hacerse con el dedo índice debe ser una maniobra exangüe.

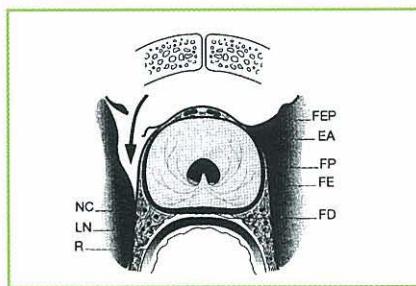


Figura 1- Incisión de la fascia endopélvica

Se separan las fibras del elevador del ano a torunda de las caras laterales de la próstata y la uretra hasta el piso pélvico.

Se continúa la disección hasta el piso pélvico; si hacemos preservación de bandeletas neurovasculares debe evitarse a este nivel toda coagulación, ya que los haces vasculonerviosos están muy cerca. A nivel del ápex todas las maniobras se vuelven más delicadas a causa de la profundidad del campo quirúrgico, el espesor importante de las fibras musculares del elevador y la presencia de pedículos venosos a menudo voluminosos y frá-

giles, que provienen del plexo venoso dorsal. Se debe avanzar con sumo cuidado y mantener el campo operatorio lo más exangüe posible.

En el lado opuesto se procede igual como acabamos de exponer.

Sección del esfínter

El esfínter estriado es una verdadera unidad anatómica definida como tal hace décadas por Salvador Gil Vernet, formada por:

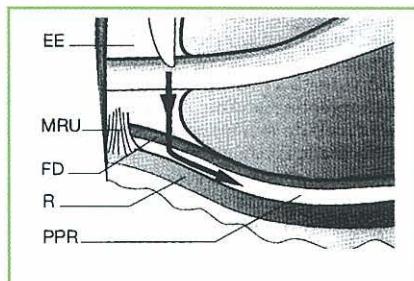
- el plexo venoso dorsal
- la fascia pélvica lateral
- la fascia de Denonvilliers (barrera anatómica)

Incisión de la uretra a nivel anterior: no existe un plano de disección entre las fibras del esfínter y las glándulas prostáticas, por lo que este tiempo operatorio requiere extremar la precaución quirúrgica.

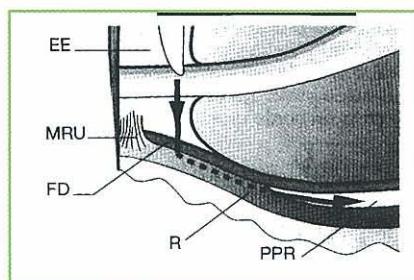
Nosotros preferimos efectuar el corte uretral posterior del esfínter que las precedentes en dos tiempos: mucosa uretral primero y posteriormente las fibras del esfínter.

Incisión de la fascia de Denonvilliers: una vez seccionada la uretra, se observa una lámina de tejido fibromuscular blanquecino esfinteriana, esta lámina corresponde a la fascia de Denonvilliers. La maniobra puede ser difícil cuando la fascia de Denonvilliers no se individualiza fácilmente o cuando la fascia prerrectal se encuentra engrosada, en casos de hematoma postbiopsia. Una vez iniciada, se puede disecar a dedo y de manera cuidadosa de la cara posterior prostática y que se crea un espacio o fosilla entre ambos elevadores del ano.

Preservación de las bandeletas vasculonerviosas: son unas láminas vasculonerviosas que siguen paralelamente las paredes anterolaterales del recto; la disección de estas láminas puede conllevar dos riesgos: lesión de los nervios cavernosos y creación de bordes de resección positivos. La lesión de los nervios cavernosos puede deberse a un traumatismo directo de la lámina nerviosa o a un simple estiramiento de las fibras vegetativas. La invasión capsular con mayor frecuencia es en situación postero-lateral donde se insertan las láminas nerviosas, invasión capsular focal e invasión extracapsular.

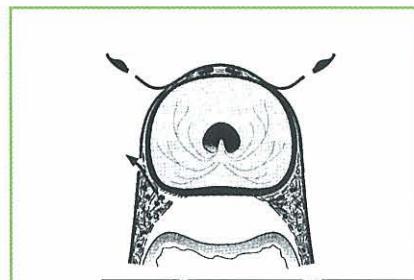


Corte sagital del ápex, zona posterior. El plano prerrectal se descubre (flecha) tras la incisión de la fascia de Denonvilliers.



Corte sagital del vértice posterior. Se separa la fascia de Denonvilliers (FD, flecha discontinua) del recto (R) para descubrir el plano prerrectal (PPR).

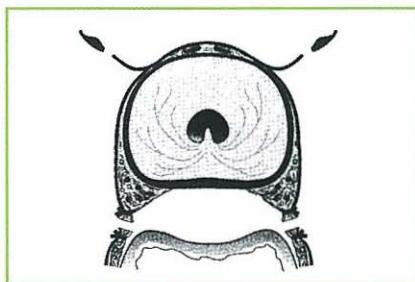
La actitud más segura es crear un plano de disección a pocos milímetros de la próstata con sucesivas maniobras con disector romo y fino, evitando de esta forma estar en contacto inmediato con la fascia prostática. Para no lesionar los nervios erectores, esta disección debe ser aún más hiperselectiva.



Incisión del elevador del ano:

La incisión de la fascia debe iniciarse a nivel del ángulo posterolateral,

donde se inserta la lámina nerviosa, se levanta la fascia con un disector comenzando a muy pocos milímetros del vértice. Posteriormente se efectúa la incisión a tijera. Esta maniobra se repite varias veces hasta la base, progresando lentamente donde la fascia es mucho más gruesa y casi siempre está dividida.



Cuando no hay preservación de bandeletas vasculonerviosas, en estos supuestos, el tiempo quirúrgico es mucho más fácil y rápido que la disección hiperselectiva; lo efectuamos en:

- Pacientes que ya no tienen actividad sexual
- Caso de riesgo oncológico por invasión masiva de las biopsias
- Positividad del extremo capsular de las biopsias
- Invasión perineural

Preservación del cuello vesical:

La preservación del cuello vesical puede mejorar la continencia pero no debe suponer aumentar el riesgo de un borde de exéresis positivo. Este hecho requiere permanecer constantemente en el plano de separación vesicoprostática. La incisión cervical obtenida es de calibre muy pequeño y congruente con la uretra. La exploración de la vejiga y la localización de los orificios ureterales suelen ser son imposibles en este supuesto.

Resección del cuello vesical:

La preservación del cuello es técnicamente imposible en caso de antecedente de resección prostática, difícil en caso de un lóbulo medio grande y discutible cuando la lesión neoplásica afecta a la base de la próstata o sobre todo a la zona transicional. En estos casos es necesario resecar el cuello vesical mediante una incisión transversa inicial a nivel de la cara anterior de la vejiga. En este caso, la abertura vesical es mucho más amplia.

Disección de vesículas y deferentes:

Se rechaza la vejiga con una válvula maleable. Se corta y se liga cada ampolla deferencial a la mayor distancia posible de la próstata. Las arterias deferenciales se ligan con clips, ya que la vesícula seminal debe resecarse integralmente. El riesgo anatómico teórico de lesión de los nervios erectores en este tiempo quirúrgico parece inexistente en la práctica si, por un lado, se tensa la pieza correctamente y con cuidado, alejando de esta forma el fondo de las vesículas seminales del riesgo neurológico y, por otro lado, se respeta una disección de la vesícula seminal sin penetrar lateral ni profundamente .

Anastomosis vesico-uretral:

Es fundamental obtener una buena estanqueidad de la anastomosis pero es imprescindible una buena coaptación de superficies musculares vesico-uretrales.

Dos opciones técnicas son las más frecuentemente empleadas:

A)- Una verdadera anastomosis circular mediante seis puntos anteriores y seis puntos posteriores; esta técnica es excelente debido a la calidad de su estanqueidad y el riesgo casi inexistente de estenosis

B)- La realización de un "tubo o cilindro" vesical posterior, cuando la sección de la cara posterior de la vejiga se ha llevado a cabo muy cerca de los orificios ureterales, sobre todo en caso de antecedente de resección prostática. En este caso es fundamental la localización de los orificios ureterales y se efectúan varios puntos posteriores separados en mango de raqueta hasta obtener el orificio cervical deseado.

Cierre por planos: se coloca un drenaje (aspirativo tipo Redon o de silicona por gravedad) en la cara anterior de la vejiga, evitando el contacto directo con la anastomosis. Sutura de aponeurosis de rectos continua. El plano subcutáneo se sutura para evitar un hematoma parietal, especialmente en pacientes con panículo adiposo abdominal grueso.

El cierre cutáneo según sea habitual del servicio, en nuestro caso usamos siempre grapas metálicas. El paciente se coloca progresivamente en posición horizontal y se traslada a la sala de reanimación.

Postoperatorio: se administra analgesia inmediata e intensa en el momento del despertar en la sala de reanimación; durante las primeras

48 horas siempre prescribimos un protocolo de analgesia intravenosa con bomba de infusión de opiáceos; a partir del segundo día postoperatorio, la administración por vía oral de analgésicos es a demanda. Se insta al paciente a levantarse al día siguiente de la cirugía siempre con ayuda. Inicio de ingesta semilíquida para ir a dieta normal de manera paulatina según tolerancia.

Retirada de la sonda vesical: según la estanqueidad de la anastomosis vesicouretral, la retirada de la sonda vesical se efectúa a partir del sexto día, con excepción de los casos con preservación del cuello vesical, en los que el riesgo de RAO a menudo conduce a posponer en unos pocos días mas la retirada de la sonda. No practicamos cistografía sistemática de control al retirar el catéter.

Ejercicios del suelo pélvico: En el preoperatorio ya se han explicado exhaustivamente al paciente los ejercicios de auto reeducación del suelo pélvico. De esta forma en el postoperatorio, el paciente ya está preparado en caso de que se manifieste una posible incontinencia urinaria de esfuerzo. Estos principios de reeducación se vuelven a explicar al paciente antes de su salida. Las contracciones perineales suelen ser desagradables o incluso dolorosas durante los primeros días, pero deben intensificarse rápidamente para obtener un bloqueo sistemático del perineo antes de cada esfuerzo.

Recuperación de la erección después de la preservación nerviosa. Se informa de manera explícita al paciente y su pareja antes de la cirugía. La mayoría de los pacientes operados presentan en el postoperatorio una disfunción más o menos completa y prolongada de la erección. El traumatismo por estiramiento o isquemia provoca un fenómeno de neurapraxia seguido de un crecimiento neural progresivo, lo cual explica la lentitud de la recuperación de las erecciones y de las relaciones sexuales [5,13]. La evolución natural de esta recuperación de la erección y su tratamiento farmacológico indispensable pueden resumirse esquemáticamente en tres fases:

- Durante los tres primeros meses la mayoría de los pacientes simplemente constata la recuperación de la tumefacción peneana espontánea y

luego provocada por estímulos.

- Los tres meses siguientes reaparece progresivamente la rigidez erétil, pero suele ser insuficiente o de duración muy corta para poder tener relaciones sexuales sin ayuda farmacológica (la dosis de PGE1 se adapta según la necesidad);
- Los seis meses siguientes se produce el verdadero período de recuperación de las relaciones sexuales, aunque hay que tranquilizar y atenuar la impaciencia de los pacientes si se quiere evitar un bloqueo psicógeno. Únicamente se autorizan las relaciones sexuales sin ayuda farmacológica a los pacientes que presentan una rigidez suficiente y sobre todo con una duración de varios minutos. Es interesante que a los pacientes se les ayude con la administración de sildenafil. Los resultados dependerán del estado preoperatorio de la función erétil, del carácter unilateral o bilateral de la preservación nerviosa, de la edad del paciente y también de la calidad del seguimiento sexológico postoperatorio de estos pacientes²⁰.

Revisión Uro-Patológica: el examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica es fundamental. En caso de bordes positivos de la exéresis quirúrgica, recomendamos una nueva interpretación de las láminas con el anatomopatólogo, único método para efectuar una verdadera autocrítica de la calidad de la exéresis. Al principio cada 2 ó 3 meses después de la intervención, luego cada 6 meses durante 2 años y por último una vez al año durante 10 años en CCEE.

Bibliografia

1. Barre C, Chauveau P, Poeholle P, Improving bladder neck division in radical retropubic prostatectomy by prior dissection of the seminal vesicles and vasa deferentia. Eur Urol 1999;36:107-110.
2. Barre C, Chauveau P, Poeholle P. Minimal blood loss in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. World J Surg 2002; 26 : 1094-1098.
3. Barre C, Chauveau P, Poeholle P, Colls P, Surgical technique to reduce positive margins in nerve sparing radical retropubic prostatectomy. 25th World Congress of the Société internationale d'urologie. Br J Urol 2000; 86 (suppl 3):40
4. Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, Martin SK, Slezak JM, Bergstrahl EJ et al. Pathologic classification of prostate carcinoma. The impact of margin status. Cancer 1998 ; 82 : 902-908.
5. Cata[ona W], Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS, Poteney, continence and complications rates in 1 870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 1999 ; 162 : 433-438.
6. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993; 71 : 3582-3593.
7. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. Am J Surg Pathol 1992 ; 16 : 315-324.
8. Leandri P, Rossignol G, Gautier IR, Ramon L. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life, Experience with 620 consecutive cases. J Urol 1992 ; 147 : 883-887 .
9. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, DaPozzo LF, Nava L, Barbieri L et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intra cavernous injections of Alprostadil: results of a prospective randomized trial. J Urol 1997; 158 : 1408-1410
10. Myers RP. Radical prostatectomy: pertinent surgical anatomy. Atlas Urol Clin North Am 1994 ; 2 : 1-18.
11. Ohori M, Wheeler TM, Kallan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995 ; 154 : 1818-1824.
12. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage

in men with localized prostate cancer, J Uro/1993 ; 150 : 110-114 .

13. Quinn DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh P. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neuro-vascular bundles. J Urol 1991 ; 145 : 998-1002.

14. Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, Wheeler T, Scardino PT.

Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens, J Uro/1992; 148: 331-337.

15. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve sparing radical prostatectomy. Atlas Urol Clin North Am 2001 ; 28: 535-543.

16. Villers A. Extracapsular tumor extension in prostatic cancer: pathways of spread and implications for radical prostatectomy. Monogr Urol 1994; 15: 61-77.

17. Villers A, MeNeill IE, Freiha FS, Boeckx G, Stamey TA. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. J Urol 1993; 149: 793-798.

18. Villers A, Stamey TA, Yemoto C, Rischmann P, McNeel JE.

Modified extrafascial radical retropubic prostatectomy technique decreases frequency of positive surgical margins in T2 cancers. Eur Urol 2000 ; 38: 64-73.

19. Walsh P. Anatomical radical retropubic prostatectomy. In :

Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A eds. Campbell's Urology, Philadelphia : WB Saunders, 1998 : 2565-2588.

20. Walsh PC, Marsek P, Ricker D, Bumett AL. Patient reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology 2000; 55 : 58-61.

Prostatectomía Perineal

La vía perineal fue la primera en ser aplicada, pero se abandonó debido a la necesidad de añadir la linfadenectomía obturatrix por una vía de acceso diferente. La aplicación generalizada del antígeno prostático específico como método de detección permitió diagnosticar el cáncer de próstata en sus estadios iniciales, en los que la probabilidad de diseminación es baja, y de este modo evitar la linfadenectomía en la mayoría de los pacientes. Todo esto favoreció un retorno a la práctica de la prostatectomía radical por vía perineal.

Billroth hizo la primera prostatectomía perineal en 1867 y Young extirpó la próstata con su cápsula, las vesículas seminales y el cuello vesical en 1904. A partir de la descripción original de la técnica. Para aumentar la naturaleza radical de la técnica, se realizó la disección de la fascia peri-prostática y de los plexos vasculonerviosos adyacentes.

Desde su descripción en 1904, esta técnica se efectuó ampliamente hasta el final de la década de los años 1960, desde entonces fue perdiendo interés en favor de la radioterapia, ya que los resultados para controlar la enfermedad, esos resultados eran claramente inferiores y obedecían más a la incapacidad de efectuar una buena clasificación del CP por estadios que a las diferencias entre las técnicas para controlar la enfermedad, ya que, en el momento del tratamiento, muchos de los pacientes tenían una lesión extraprostática.

En la década de los ochenta, el perfeccionamiento de los métodos de clasificación por estadios y de la técnica quirúrgica de la PRR, basados en los estudios anatómo-quirúrgicos de Walsh, redujeron el índice de complicaciones y renovaron el interés por el tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata organoconfinado.

Actualmente, la vía retropúbica es la más utilizada para la PR debido a que los urólogos están más familiarizados con la anatomía de la región y a que permite practicar una linfadenectomía pélvica simultánea. La vía perineal ofrece ventajas: menos hemorragia, buena exposición para la anastomosis y rápido restablecimiento postoperatorio. Entre los inconvenientes: falta de práctica desde el punto de vista quirúrgico, un mayor índice de impotencia y el hecho de que la linfadenectomía debe

efectuarse mediante otra incisión abdominal. Sin embargo, ahora sabemos que la linfadenectomía no siempre es necesaria. En este sentido, el uso conjunto del PSA, el grado de Gleason, y la clasificación clínica por estadios han permitido conocer el riesgo de compromiso ganglionar para un paciente determinado. En el grupo de los pacientes que tienen una baja probabilidad de enfermedad ganglionar, la PR se puede hacer sin linfadenectomía, lo que ofrece ventajas sobre la morbilidad y los costes que de ella derivan. Esto originó la reaparición momentánea de la PRP como alternativa a la PRR.

Técnica: Procedimiento de la Prostatectomía Radical Perineal

Se coloca al enfermo en posición de litotomía dorsal exagerada, con elevación del sacro. El periné paralelo al plano del suelo, y los glúteos rebasando el borde de la mesa en unos 13 cm. Una correcta colocación del enfermo es fundamental para asegurar la óptima exposición del periné.

Variantes en la Vía de Acceso

La incisión cutánea y la disección de los tejidos profundos se realizan en función de la vía de acceso. Se han descrito tres vías anatómicas para la práctica de la PRP: la técnica de Young, la de Hudson y la de Belt. La técnica de Young es la más antigua, y la incisión cutánea se practica a medio camino entre la base del pene y del ano. El tendón del periné se secciona por completo. Esta técnica tiene la ventaja de no afectar a los esfínteres anales y, por tanto, a la continencia fecal. En la técnica de Belt, descrita en los años cuarenta, la incisión cutánea se practica muy cerca de la unión musculocutánea del ano. La disección continúa debajo del esfínter anal externo subcutáneo, superficial y profundo. El problema radica en que se desvasculariza una sección de la circunferencia anal, el campo quirúrgico es más reducido y las complicaciones son mayores en los pacientes que presentan una afección anorrectal. La ventaja consiste en que el recto permanece siempre bajo control visual. En la técnica de Hudson la incisión cutánea se efectúa como en la técnica de Young, pero no se corta el tendón central del periné, sino que la disección se hace bajo la musculatura del esfínter anal externo superficial y profundo. Ambas técnicas tienen un mayor riesgo de incontinencia fecal.

Al haber iniciado cualquier técnica seguimos con la introducción de un separador de Lowsley y después se practica una incisión semicircular biisquiática a

medio recorrido entre el ano y la base del escroto, de esta manera la molestia al sentarse es menor.

Se efectúa una incisión profunda en sentido craneal y lateral a través del tejido subcutáneo y la fascia de Colles, rodeando el tendón central del periné, que se corta.

Se efectúa una disección lateral del tejido adiposo hacia la fosa isquio-rectal. Para orientar la disección, usamos el dedo índice; con éste se debe palpar la cara posterior de la próstata, que aparece por la herida desplazando el retractor de Lowsley previamente insertado. Hacemos una disección roma con el índice, se separa el tejido fibroso de ambos lados hacia la línea media para separar la próstata del músculo rectouretral. A continuación se secciona este músculo, que todavía está unido al recto. De este modo se expone la cara posterior de la próstata. Haciendo presión sobre el separador de Lowsley en dirección al abdomen, se logra empujar la próstata hacia el campo quirúrgico, que permite separar el recto de la cara posterior de la aponeurosis de Denonvilliers. Al cortar el músculo rectouretral o disecar el plano entre el recto y la próstata o las vesículas seminales, las probabilidades de lesionar el recto aumentan. Esta lesión no suele provocar complicaciones si ha habido preparación intestinal previa, o si ésta se identifica y se repara de inmediato. El recto se cubre con una gasa y se introduce un separador posterior para el resto de la intervención. Si la próstata es grande, puede resultar necesaria una incisión en la parte media de los músculos elevadores del ano, apartándolos hacia los lados con un separador.

En este momento se debe decidir entre hacer una PRP "clásica" o una PRP ampliada, la relación entre cualquier nódulo palpable y el sitio teórico de las bandeletas, indican si es necesario sacrificar éstas con vistas a establecer los márgenes libres de neoplasia.

Se practica una incisión vertical en la cara posterior de la próstata, sobre la aponeurosis de Denonvilliers.

En sentido proximal, la incisión debe ampliarse hasta la región de las vesículas seminales, con el fin de facilitar su posterior disección.

Weiss modificó la técnica de la PRP con el fin de preservar la potencia

sexual, finalizando su artículo haciendo las siguientes recomendaciones:

- Realizar una incisión vertical sobre la hoja posterior de la fascia de Denonvilliers, en especial cerca del ápex;
- En el momento de disecar el vértice prostático, sustituir el separador de Lowsley por una sonda de Foley con el fin de minimizar los riesgos de lesionar la uretra con el disector. La disección del vértice es fundamental para preservar el paquete neurovascular a este nivel;
- Evitar una presión demasiado fuerte de los separadores sobre el recto y el plexo parasimpático hemorroidal. En este sentido, el autor sugiere que la técnica de Belt, al incluir una disección entre la membrana serosa del recto y el esfínter anal, respetaría menos este plexo nervioso y podría tener repercusiones aún peores sobre la potencia sexual;
- La sección y la ligadura de las arterias prostáticas deben practicarse también lo más cerca posible de la cápsula prostática, con el fin de no lesionar las fibras del plexo nervioso de la pelvis.

Exponiendo un separador a través de la uretra seccionada se practica un corte transversal y se completa la sección de la uretra. Con la mano izquierda sobre el separador, el cirujano usa el índice de la mano derecha para marcar el plano entre la superficie anterior de la próstata y la fascia que se encuentra debajo. Al efectuar la disección entre la próstata y la fascia anterior, se evita manipular el complejo de la vena dorsal. Esto hace que la hemorragia sea muy reducida.

A continuación, se diseña el cuello vesical con un instrumento romo/cortante, con el objetivo de definir un plano entre la próstata y la vejiga.

El control de los orificios ureterales es necesario, como puede ser necesario modelar la parte posterior del cuello.

En caso de afección tumoral del cuello vesical, en la medida de lo posible, se intenta resecarlo y remodelarlo.

La vejiga se tracciona en sentido craneal con ayuda de una pinza de Allis. Las únicas estructuras que fijan la próstata son las ampollas del conducto deferente, las vesículas seminales y los pedículos prostáticos laterales. Estas estructu-

ras se ligan tras disección por vía anterior o posterior. Cuando la finalidad es conservar los pedículos vasculonerviosos, los pedículos prostáticos se ligan cerca de la próstata, pero sin comprometer los márgenes.

A continuación, se revierte la mucosa vesical con puntos separados de material reabsorbible y se procede a confeccionar la anastomosis uretrovesical. La débil tensión de la sutura y su práctica bajo control visual directo permiten alcanzar una gran hermeticidad. Se deja una sonda de Foley 18-20 G que debe retirarse a los 4 días de la intervención. Se inspecciona la hemostasia y la posible existencia de una lesión rectal. Se deja un drenaje de tipo redón y se cierran el músculo elevador del ano (puntos separados), el tendón central y la piel.

Morbilidad de la prostatectomía radical por vía perineal: No existen estudios aleatorizados con un número de enfermos y un seguimiento suficientes para comparar de manera fiable las técnicas de PR y emitir conclusiones válidas. Los estudios existentes son retrospectivos en su mayoría. Hay pocos estudios referidos a una comparación entre la PRP y la PRR, debido a que pocos centros han usado al mismo tiempo las dos técnicas durante igual período de tiempo.

Lesiones rectales/fístula uretrorrectal; en las series de PRP se comunican incidencias de 1-4,9%. **Impotencia sexual:** La incidencia de impotencia sexual tras una PRP es del 23-91% según los autores. Esta gran variación obedece a la:

- Heterogeneidad de las series respecto a la definición de impotencia, la preservación o no de las bandas nerviosas,
- Selección de los pacientes (sobre todo la edad),
- Tiempo transcurrido hasta la valoración,
- Tipo de estudio (prospectivo/ retrospectivo),
- Cuestionarios (autoadministrados/ entrevista médica) y
- Experiencia del cirujano.

Incontinencia: el índice de incontinencia después de una PRP es del 4-35%. Las series resultan heterogéneas por las siguientes razones: los parámetros utilizados para definir la incontinencia, la selección de los pacientes, la técnica, el tiempo transcurrido hasta la valoración, el modo

de evaluación de la incontinencia y la experiencia del cirujano. Estenosis del cuello vesical: el índice de estenosis es del 0-3,5%.

Se pueden contemplar las siguientes diferencias:

- El índice global de complicaciones entre la PRP y la PRR es similar (25-28%);
- La PRR expone a un mayor riesgo de complicaciones respiratorias y gastrointestinales que la PRP;
- En comparación con la PRR, en la PRP disminuyen de manera significativa la duración de la intervención, la hemorragia intraoperatoria y el número de transfusiones.
- No existe acuerdo respecto a los días de hospitalización y a los de retirada de la sonda uretral en relación a la PRP y la PRR. Entre las series estadounidenses y las europeas existen grandes discrepancias, lo cual es un claro reflejo de las diferencias culturales y económicas.

No existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen la eficacia de las distintas técnicas de PR, y los resultados publicados proceden de series retrospectivas.

Conclusión

La calidad de vida es un dato que debe considerarse en el momento de evaluar los tratamientos que tienen una eficacia similar y una morbilidad nada despreciable en el caso del CP, se basará sobre todo en la incontinencia y la impotencia sexual.

Los datos sugieren que la PRP permite un control tumoral similar al de la PRR con menos hemorragia, menos duración de la intervención, una recuperación más rápida, y un índice de complicaciones similar.

La PRP es una alternativa a las vías de acceso quirúrgico laparoscópico del cáncer de próstata.

La selección de los pacientes ha de ser rigurosa y se deben tener en cuenta las

contraindicaciones específicas de esta vía de acceso.

Su ejecución técnica implica el conocimiento correcto de la vía de acceso perineal.

Las sutilezas técnicas para realizar esta intervención deben ser bien conocidas por el urólogo.

La morbilidad y los resultados de esta intervención son muy satisfactorios.

Bibliografía

1. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part 1: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. Ann Intern Med 1997;126:394-406.
2. Ware JL. Prostate cancer progression. Implications of histopathology. Am J Pathol 1994;145:983-93.
3. Sommers SD, Ramsey SD. A review of quality-of-life evaluations in prostate cancer. Pharmacoeconomics 1999;16: 127-40.
4. Belt E, Ebert CE, Surber Ae. A new anatomic approach in perineal prostatectomy. J Urol 1939;41:482-97.
5. Young HH. The cure of cancer of the prostate by radical perineal prostatectomy (prostato-seminal vesiculectomy). History, literature and statistics of Young's operation. J Urol 1945;53: 188-256.
6. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492-7.
7. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DE. Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. J Urol 1992;147(3Pt2):888-90.
8. Weldon VE, Tavel FR. Potency-sparing radical perineal prostatectomy: anatomy, surgical technique and initial results. J Urol 1988;140:559-62.
9. Weiss JP, Schlecker BA, Wein AJ, Hanno PM. Preservation of periprostatic autonomic nerves during total perineal prostatectomy by intrafascial dissection. Urology 1985;26: 160-3.
10. Brehmer B, Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Biesterfeld S, Jakse G. Perioperative morbidity of the extended radical perineal prostatectomy. Eur Urol 2001;40: 139-43.
11. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate 1983 ;4:473-85.
12. Walsh PC. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part 1: evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. J Urol 2000;163:364-5.
13. Haab F, Boccon-Gibod L, DeJmas V, Boccon-Gibod L, Toublanc M. Perineal versus retropubic radical prostatectomy for T1, T2 prostate cancer. Br J Urol 1994;74:626-9.
14. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al.

Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277: 1445-51.

15. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. J Urol 1997; 158:1470-5.
16. Sullivan LD, Weir MJ, Kinahan JE, Taylor DL. A comparison of the relative merits of radical perineal and radical retropubic prostatectomy. BJU Int 2000;85:95-100.
17. Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, Powell CR, Pulos E, Moul JW, et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. BJU Int 2001; 87:61-5.
18. Ruiz-Deya G, Davis R, Srivastav SK, M Wise A, Thomas R. Outpatient radical prostatectomy: impact of standard perineal approach on patient outcome. J Urol 2001 ;166:581-6.
19. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. J Urol 1991;145: 998-1002.
20. Lowe BA. Comparison of bladder neck preservation to bladder neck resection in maintaining postprostatectomy urinary continence. Urology 1996;48:889-93.
21. Poon M, Ruckle H, Bamshad BR, Tsai C, Webster R, Lui P. Radical retropubic prostatectomy: bladder neck preservation versus reconstruction.
22. J Urol 2000;163:194-8. 22] Leandri P, Rossignol G, Gautier JR, Ramon J. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. J Urol 1992; 147(3Pt2):883-7.
23. Steiner MS, Morton RA, Walsh PC. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol 1991; 145:512-5.
24. Steiner MS, Burnett AL, Brooks JD, Brendler CB, Stutzman RE, Carter HB. Tubularized neourethra following radical retropubic prostatectomy. J Urol 1993;150(2Pt1): 407-10.
25. Gaker DL, Gaker LB, Stewart JF, Gillenwater JY. Radical prostatectomy with preservation of urinary continence. J Urol 1996;156(2Pt1):445-9.
26. Seaman EK, Benson MC. Improved continence with tubularized bladder neck reconstruction following radical retropubic prostatectomy. Urology 1996;47:532-5.
27. Salomon L, Colombel M, Patard J, Contremoulin I, Bellot J, Lefrere-Belda MA, et al. Retropubic and perineal approach: plea for perineal radical prostatectomy. Prog Urol 1997;7: 976-83.

- 28.** Iselin CE, Robertson JE, Paulson DE Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year periodo J Urol 1999;161:163-8.
- 29.** FowJer Jr. JE, Braswell NT, Pandey P, Sea ver L. Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer at a Veterans Affairs Medical Center. J Urol 1995;153(3Pt2): 1026-31.
- 30.** Morton RA, Steiner MS, Walsh PC. Cancer control following anatomical radical prostatectomy: an interim reporto J Urol 1991;145: 1197-200.
- 31.** Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstrahl EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152(5Pt2):1850-7.
- 32.** Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh pe. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999; 281:1591-7.
- 33.** Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retro-pubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. J Urol 1998;160(6Pt2): 2428-34.
- 34.** Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, Katz R, Saint F, de la Taille A, et al. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. Urology 2003;61:386-90.
- 35.** Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995;154:1818-24.
- 36.** Boccon-Gibod L, Raverty V, Vordos D, Toublanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. J Urol 1998;160: 1383-5.
- 37.** Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. J Urol 1995;153: 1565-9.
- 38.** Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. Urology 2000;55:630-4.
- 39.** Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. J Urol 2000;163: 1643-9.
- 40.** Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, DoubletJD, et al. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. J Urol 2002;167:51-6.

- 41.** Thrasher JB, Paulson DE Reappraisal of radical perineal prostatectomy. *Eur Urol* 1992;22: 1-8.
- 42.** McCammon KA, Kolm P, Main B, Schellhammer PE Comparative quality-of-life analysis after radical prostatectomy or external beam radiation for localized prostate cancer. *Urology* 1999;54:509-16.
- 43.** Lerner SE, Blute ML, Lieber MM, Zincke H. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology* 1995;9:379-82 (discussion 382, 385-6, 389).
- 44.** Kao TC, Cruess DE, Garner D, Foley J, Seay T, Friedrichs P, et al. Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163:858-64.
- 45.** Fowler Jr. FL, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson J, Roman A, Wennberg J. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: results from a Medicare survey. *Urology* 1995;45:1007-15.
- 46.** Litwin MS, McGuigan KA, Shpall AJ, Dhanani Recovery of health related quality of life in the year after radical prostatectomy: early experience. *J Urol* 1999;161:515.

Prostatectomía Laparoscópica

Durante la última década, la laparoscopia forma parte del arsenal terapéutico urológico. Esta técnica está especialmente indicada en la cirugía de órganos pequeños y profundos, que requieren una incisión desproporcionadamente grande en la cirugía abierta tradicional. Concretamente, el acceso quirúrgico a la próstata y las vesículas seminales exige por su situación anatómica (profundos en la pelvis y por detrás del pubis) una incisión grande y el uso de separadores que traumatizan la pared abdominal, siendo causa importante del dolor postoperatorio. Todo ello justifica el intento de acceder laparoscópicamente a estos órganos.

La PRL fue descrita por primera vez en 1992 por Schuessler y colaboradores¹ a raíz de una corta serie de nueve casos de PRL transperitoneal anterógrada. Poco después y a propósito de un único caso, se describió la PRL extraperitoneal². Estas técnicas inicialmente no despertaron gran entusiasmo debido al prolongado tiempo quirúrgico, extremada complejidad y ausencia de ventajas aparentes sobre la cirugía abierta. Sin embargo, gracias al esfuerzo de varios equipos^{3,4,5}, se han logrado elaborar pasos perfectamente reglados que han permitido desarrollar la PRL como técnica quirúrgica factible y reproducible. En los últimos años se ha producido una generalización de la técnica compitiendo como tratamiento estándar en el cáncer de próstata localizado con la cirugía abierta.

Generalidades

Para que la PRL fuera adoptada por la comunidad urológica internacional debió demostrar resultados al menos equiparables a los procedimientos abiertos en referencia al control oncológico, resultado funcional y morbilidad. A pesar de no existir estudios aleatorizados concluyentes la única forma de evaluar estos resultados es la comparación con series contemporáneas de cirugía abierta.

Control oncológico: la eficacia oncológica se determina mediante la supervivencia libre de enfermedad. Debido a que se trata de una técnica quirúrgica relativamente novedosa, esta información no está disponible con suficiente seguimiento. Por este motivo se emplea como parámetro de valoración la supervivencia libre de recidiva bioquímica. Los datos más recientes sugieren un control oncológico a 3 y 5 años superponible al de la cirugía abierta^{6,7}, debiendo esperar al análisis de datos con más seguimiento.

Resultado funcional: la falta de uniformidad en la definición y seguimiento entre las diferentes series, dificultan la comparación de los resultados. En cuanto a la continencia urinaria y empleando cuestionarios validados por la ICS o la EPIC, se relaciona, igual que en la cirugía abierta, con la técnica quirúrgica. En resumen y con los resultados disponibles, la vía laparoscópica no es responsable de un mejor ó peor resultado a 12 meses⁸. En cuanto a la potencia sexual postoperatoria, y a pesar de que esté influida por la potencia previa, extensión de la preservación neurovascular y la edad del paciente, la mejor identificación de las estructuras permite una más cuidadosa disección y preservación anatómica. Hacen falta seguimientos a largo plazo de series más numerosas para comprobar la aparente superioridad de la PRL⁹.

Morbilidad: los resultados de morbilidad vienen influenciados en las primeras series por la costosa curva de aprendizaje. Tras la fase inicial, la PRL demuestra superioridad en la cuantía de las pérdidas hemáticas, necesidad de transfusión y reintervenciones. La baja tasa de complicaciones incluye hemorragia, fuga urinaria y accidentes tromboembólicos. La comparación de un idéntico número de pacientes (N=1243) demuestra un patrón de complicaciones semejante en un centro con gran experiencia¹⁰. Ha sido descrita una clasificación de frecuencia y severidad de complicaciones tras PRL¹¹, siendo muy baja la incidencia de las complicaciones graves (5.9%).

Ventajas e Inconvenientes

La PRL ha demostrado frente a la cirugía abierta una precoz retirada de la sonda uretral, menores requerimientos analgésicos, menor estancia hospitalaria y más rápida reincorporación a la vida activa¹². Entre los inconvenientes, el principal es la dificultad que conlleva una larga curva de aprendizaje. De este modo, ha sido considerada la técnica laparoscópica de mayor complejidad en la disciplina urológica¹³, motivo por el que se han desarrollado grupos de referencia con grandes series.

Técnica Quirúrgica

Las modificaciones técnicas en la PRL se basan en: disposición de los trócares (figura 1), acceso en relación al peritoneo, disección seminal, sentido de la disección latero-prostática, preservación neurovascular y tipo de anastomosis uretro-vesical (figura 2). Con las diferentes modificaciones técnicas, la variación princi-

pal hace referencia al acceso trans o extraperitoneal.

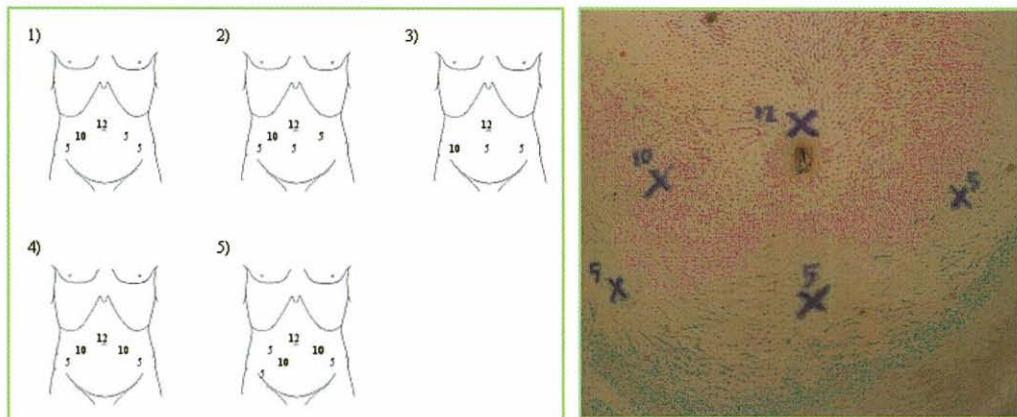


Figura 1- Modelos de colocación de trócares para PRL según la técnica de Montsouris (1,2), Gastón (3), Tuerk (4) ó Rassweiller (5). Demostración de la importancia de la correcta colocación para la triangulación (6).

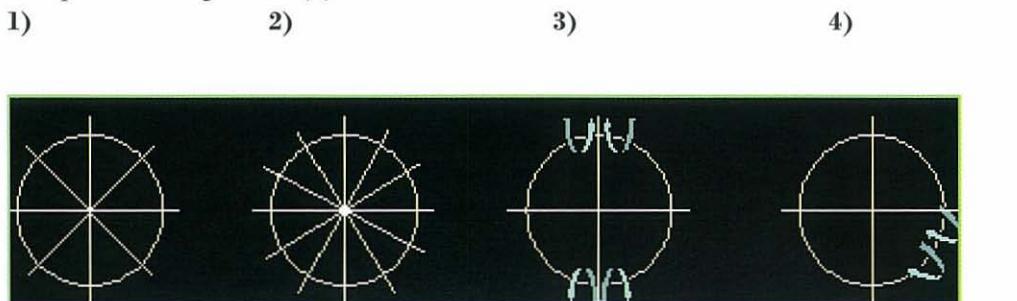


Figura 2- Modelos de sutura de la anastomosis uretrovesical con puntos sueltos (hilo multifilamento) en octantes (1) ó según el modelo horario (2). También puede realizarse de forma continua interrumpida (hilo monofilamento) según la técnica de Van Velthoven (2) ó sin interrupción (4).

Los pasos básicos de la técnica transperitoneal son:

- Dependiendo de la preferencia del cirujano, incisión del peritoneo posterior a nivel del fondo de saco de Douglas para la disección seminal ó disección del espacio prevesical de Retzius si el abordaje seminal es transcervical.
- Incisión de fascia endopélvica con ligadura electiva del plexo de Satorini.
- Identificación, disección y apertura de cuello vesical con disección de las vesículas seminales.

- Abordaje interfascial o extrafascial del plano prostato-rectal progresando hasta ápex prostático (figura 3).

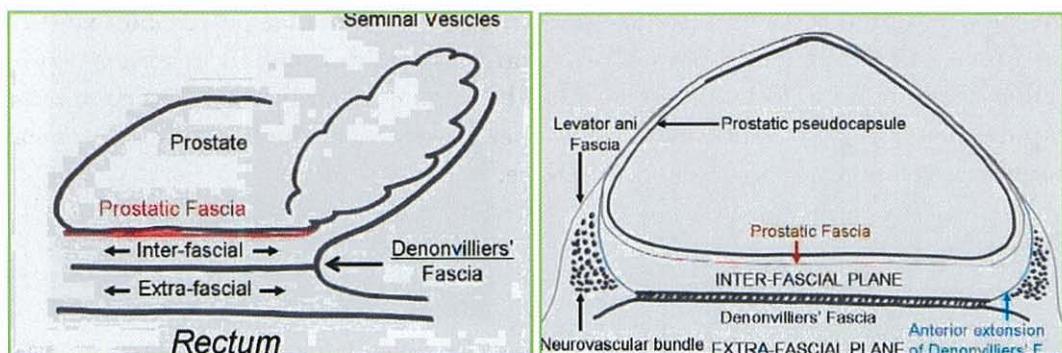


Figura 3- Representación gráfica de los plano fasciales en un corte sagital.

- Disección y sección de pedículos prostáticos con o sin preservación.
- Disección selectiva de la uretra y sección de la misma (figura 4).



Figura 4- Disección de la uretra

- Anastomosis uretrovesical con sutura reabsorbible con puntos sueltos o continuos según preferencia.

Las diferencias principales en la técnica extraperitoneal son⁶:

- Creación de un espacio de trabajo preperitoneal con la ayuda de la cámara o un trócar de balón.

- Disección obligada de vesículas seminales por vía transcervical.

Conclusión

En el momento actual ninguno de los abordajes quirúrgicos parece ser claramente superior al resto en estudios aleatorizados. Aunque las potenciales ventajas funcionales de la PRL todavía no se han establecidas, demuestra unos resultados oncológicos a corto plazo equiparables, menor pérdida sanguínea y más rápida recuperación. Continúa siendo, a pesar de su generalización, una técnica compleja y con larga curva de aprendizaje.

1. Schuessler W, Schulam P, Clayman R, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short term experience. *Urology* 1997; 50: 854
2. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retro-pubic prostatectomy. *Urology* 1997; 50: 849
3. Guillonneau B, Cathalineau X, Barret E, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur Urol* 1999; 36: 14
4. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology* 2000; 55: 630
5. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, et al. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy: technique and results after 100 cases. *Eur Urol* 2001; 40: 54
6. Guillonneau B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003; 169: 1261
7. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: oncological and functional results after 700 procedures. *J Urol* 2005; 174: 1271
8. Link RE, Su LM, Sullivan W, et al. Health related quality of life before and after laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 175
9. Rassweiler J. Intrafascial nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: do we really preserve relevant nerve-fibres?. *Eur Urol* 2006; 49: 955
10. Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Trock BJ et al. Classification and trends of perioperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174:135
11. Cansino JR, Alvarez M, Cabrera PM, et al. Prostatectomia radical laparoscópica. Revisión de la literatura. Nuestra experiencia. *Actas Urol Esp* 2006; 30:517
12. Guillonneau B, Abbou CC, Doublet JD et al. Proposal for a “European scoring system for laparoscopic operations in urology”. *Eur Urol*. 2001; 40:2
13. Martinez-Piñeiro L. Prostatic facial anatomy and positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 51:598
14. Martinez-Piñeiro L. Prostatic facial anatomy and positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 51:598

capítulo

Braquiterapia de Próstata con Semillas Permanentes

Alfredo Polo Rubio - Joan Pera Fábregas - Ferrán Guedea Edo

Servicio de Oncología Radioterápica

INSTITUTO CATALÁN DE ONCOLOGÍA - BARCELONA

CONTENIDO

Historia de la braquiterapia con semillas permanentes • Situación actual y tendencias en la utilización de la braquiterapia prostática con semillas permanentes • Indicaciones de la técnica • Métodos de implante • Control de la enfermedad • Toxicidad • Conclusiones

La palabra braquiterapia procede del griego "brachios" que significa corto y se refiere al uso terapéutico de isótopos radiactivos dentro o cerca de los tumores. Henri Becquerel descubrió la radiactividad natural en 1896. Dos años más tarde, Marie y Pierre Curie trajeron Polonio a partir del Urano, y unos meses más tarde trajeron Radio. Pierre Curie introdujo el concepto de Braquiterapia en 1901 al sugerir a Henri Alexandre Danlos (Hospital San Louis, París) que un tubo lleno de material radiactivo podría ser introducido en el seno de los tumores como parte de su tratamiento. En 1903, Alexander Graham Bell fue el primero en describir la idea de insertar fuentes radiactivas en la próstata en una carta al editor de "Archives of the Roentgen Ray". A comienzos del siglo XX la braquiterapia se desarrolló con gran vigor en el Instituto Curie (París) y en el Hospital Memorial de New York (EE.UU). Pueden encontrarse referencias a estos primitivos tratamientos en la página web de la Sociedad Americana de Braquiterapia. (<http://www.americanbrachytherapy.org>).

Los primeros implantes prostáticos fueron reportados por Pasteau y Degrais en 1913 en París (figura 1). Sobre esta base, Hugh Hampton Young, Jefe del Departamento del Urología del John Hopkins (Baltimore, EE.UU) desarrolló durante la década de 1920 un método de inserción de ^{226}Ra en uretra, vejiga y recto¹. Paralelamente, Benjamin Stockwell Barringer, en el Hospital Memorial de New York (EE.UU) desarrolló dos técnicas de braquiterapia prostática usando radón encapsulado². La primera de ellas consistía en la inserción temporal de agujas vec-

toras conteniendo ^{222}Rn y la segunda era una precursora de los implantes permanentes: Barringer hizo preparar capilares de vidrio conteniendo ^{222}Rn que eran implantados transperinealmente a través de un trócar. Posteriormente estos capilares de vidrio fueron introducidos en cápsulas de oro en forma de semillas de forma que la distribución de dosis alrededor de la fuente mejoraba considerablemente.

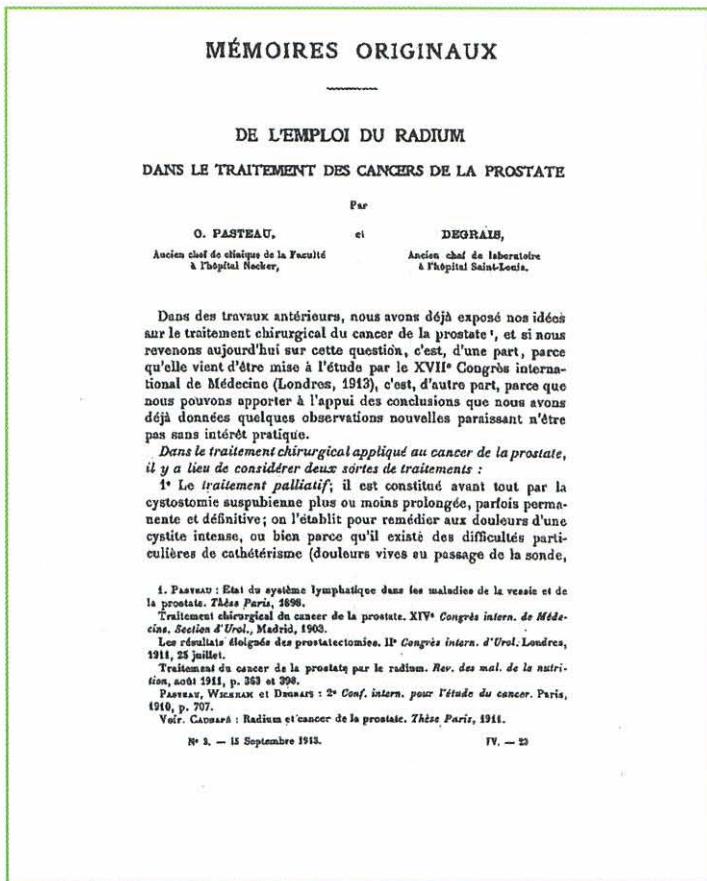


Figura 1- Portada del artículo de Pasteau y Degrais 1913

Los resultados iniciales de estas técnicas pioneras fueron muy esperanzadores y por ello fueron adoptadas por otros centros a partir de la década de 1930. Un total de 80.000 pacientes recibieron radium-terapia sólo en 1931. Sin embargo, pronto se vieron las limitaciones de la técnica: la distribución de semillas era en muchos casos deficiente. Las modificaciones de implante a cielo abierto eran más complejas y al alcance de pocos especialistas. Por último se vio que la proporción de pacientes que per-

manecían libres de enfermedad era muy bajo. Por todo ello la utilización de braquiterapia en el cáncer de próstata fue gradualmente disminuyendo hasta desaparecer completamente¹.

La braquiterapia prostática conoció un renacimiento durante la década de 1970, cuando se describió y desarrolló la técnica de implante retropúbico a cielo abierto en el Hospital Memorial de New York (EE.UU). La técnica consistía en exponer la próstata a la visión directa del operador a través de una laparotomía media. En primer lugar se realizaba una linfadenectomía extraperitoneal y posteriormente el implante de semillas de ¹²⁵I. Esta técnica se aplicó durante un periodo de 15 años con resultados preliminares muy prometedores³. Sin embargo, al igual que las técnicas anteriormente descritas, pronto se evidenciaron una serie de limitaciones para esta modalidad de braquiterapia: en primer lugar, era necesaria una cirugía mayor para realizar el implante, además la inserción de las agujas y el depósito de las semillas se basaba en la palpación a ciegas de la próstata por vía transrectal, dando lugar en muchas ocasiones a distribuciones de semillas claramente deficientes, con áreas de sobre- o subdosificación. Por último, los resultados clínicos no se consolidaron, el PSA no estaba disponible para el seguimiento de los pacientes y no se realizaba de forma rutinaria biopsia posimplante. Por todo ello (unido a las mejoras en la técnica quirúrgica y la radioterapia externa) la técnica se fue abandonando, preconizándose la prostatectomía radical como tratamiento de elección en la enfermedad confinada al órgano.

Durante la década de 1980 se realizó una gran reflexión colectiva acerca de la braquiterapia prostática que condujo al nacimiento de la técnica de braquiterapia moderna, que con distintas modificaciones es la que usamos en la actualidad. Esta nueva técnica es el resultado de la convergencia de desarrollos tecnológicos (nuevos isótopos, nuevas modalidades de imagen, sistemas de planificación tridimensional), métodos de cribaje (utilización rutinaria del PSA) y diagnóstico (establecimiento de grupos de riesgo y otros métodos predictivos), estudio de los resultados a largo plazo de las series clásicas (identificación de subgrupos de pacientes con respuesta más favorable a la braquiterapia) y descripción de una nueva vía de abordaje para la visualización de la próstata mediante ultrasonografía por vía transrectal⁴.

Sobre las bases descritas anteriormente nació la "moderna" braquiterapia prostática. En 1983, Holm describió la técnica de implante prostático por vía transperineal usando guía transrectal⁵. Esta técnica permitía una precisión desconocida hasta entonces y ha sido el germen de los desarrollos ulteriores en este campo (figura 2). Paradójicamente el grupo de Holm sólo trató 32 pacientes usando dicha técnica. Sin embargo contribuyeron enormemente a su desarrollo con el empleo del sistema de coordenadas, instrumentos y accesorios para la inserción de las agujas y al desarrollo de la sonda transrectal multiplanar.

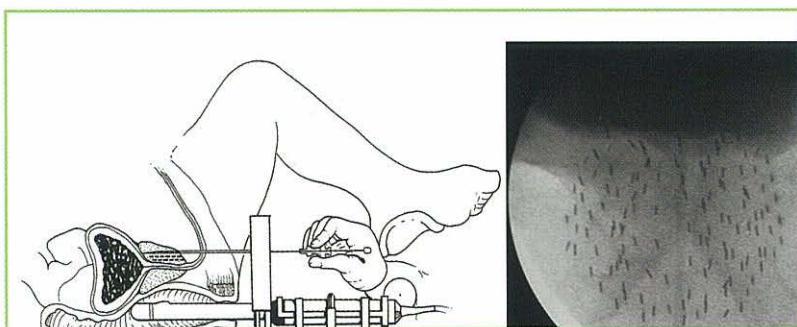


Figura 2- Técnica de implante BT transperineal

Antes de que el grupo de Holm abandonara la técnica, Haakon Radge visitó el Departamento de Ultrasonografía y Urología de la Universidad Copenhague (Dinamarca) y transfirió la técnica de implante permanente con guía transrectal a EU.UU. donde hizo su primer tratamiento en el Hospital Northwest de Seattle en 1985. Desde entonces la braquiterapia prostática ha conocido un auge importante, debido a la promoción que de ella se ha hecho, el perfeccionamiento de la misma y la publicación de largas series de pacientes con buenos resultados clínicos a largo plazo.

Situación Actual y Tendencias en la Utilización de la Braquiterapia Prostática con Semillas Permanentes

Varias son las causas que han contribuido al reciente auge de la braquiterapia con semillas permanentes para el tratamiento del cáncer de próstata. En primer lugar gracias al uso rutinario de la ecografía transrectal

y del PSA en detección precoz del cáncer de próstata se ha producido un fenómeno de aumento de la incidencia y otro de migración de estadio. Entre 1986 y 1990 la incidencia del cáncer de próstata se incrementó en un 8.2% anual. La edad al diagnóstico también se ha adelantado. En 1976 el 38% de los pacientes tenía menos de 70 años al diagnóstico, mientras que en 1996 el 47% de los pacientes se presentaba antes de dicha edad. Por otra parte, de acuerdo con una encuesta de la Comisión de Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos, el 43% de los pacientes diagnosticados en 1975 tenían enfermedad avanzada mientras que en 1990 este porcentaje se había reducido hasta el 33%⁶. Este cambio epidemiológico descrito se tradujo en un renovado interés en los tratamientos locales y en la medicina basada en la evidencia para discernir el tratamiento más conveniente en estos casos.

En segundo lugar los desarrollos tecnológicos de los que se ha hablado anteriormente han convertido a la braquiterapia con semillas permanentes en una técnica de precisión altamente sofisticada. La aparición en la clínica de nuevos isótopos (¹⁰³Pd en 1986), los desarrollos en ecografía transrectal (sonda biplanar) y fundamentalmente las mejoras introducidas en los planificadores de dosis y la aparición de ecografía tridimensional y sistemas de navegación en tiempo real han dado un impulso definitivo a la braquiterapia, que se ha situado a la altura del resto de terapias locales para el cáncer de próstata.

La perspectiva histórica también ha colocado a la braquiterapia en su lugar. Las series de Seattle (Blasco, Grimm, Ragde), tienen resultados reportados a 12 años que confirman la eficiencia y durabilidad de la braquiterapia. La supervivencia libre de recidiva bioquímica (bDFS) de la cohorte general fue del 70%⁷. Estos resultados contrastan con la serie clásica de implante retropúbico del Hospital Memorial de New York reportada recientemente³, en la que la bDFS para pacientes con ganglios negativos a 10 años fue del 44%. Hay que hacer notar, sin embargo, que el 20% de los pacientes tenían una enfermedad en estadio C de Jewett-Whitmore (enfermedad extracapsular, afectación de vesículas seminales u órganos adyacentes) y que un 44% de los pacientes se diagnosticaron en estadio B2 (invasión extensa de uno o dos lóbulos prostáticos). De esta comparación se concluye que los resultados de aplicar la técnica sin una selección previa de pacientes son malos, pero los subgrupos de bajo riesgo se benefician de resultados aceptables o buenos según la calidad del

implante.

En la última década se ha producido un incremento exponencial del número de pacientes tratados con la técnica moderna de braquiterapia permanente con 40.000 implantes realizados en el año 2000 y unas estimaciones de 110.000 en el año 2005. En 1999 se publicó el informe del proyecto "National Cancer Data Base" relativo a la utilización de braquiterapia en el tratamiento del cáncer de próstata elaborado por la Comisión de Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos que recogía datos ofrecidos por 1758 hospitales incluyendo 435.264 pacientes diagnosticados entre 1992 y 1996⁸. En dicho informe, que recoge datos no seleccionados y que puede representar muy bien la situación promedio de EE.UU. muestra que la utilización de braquiterapia en tumores iniciales alcanzaba el 3.7% de los casos, observándose un incremento entre el 2% en 1992 y el 5.8% en 1996. En la figura 3 se puede ver la evolución en el uso de las distintas técnicas.

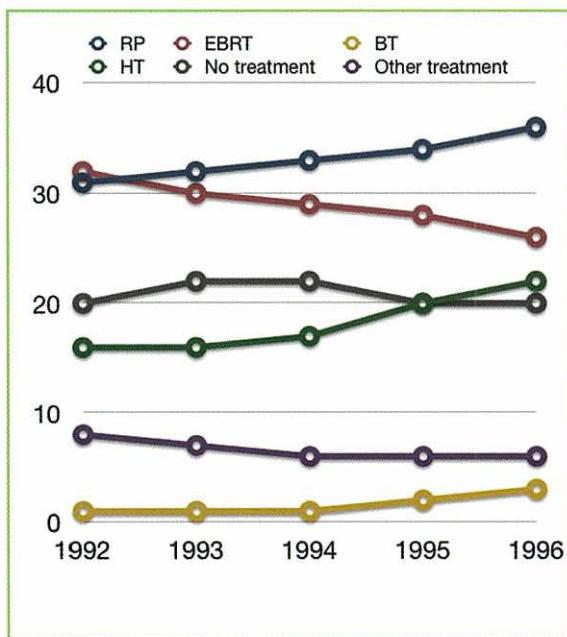


Figura 3- Evolución en el uso de distintas técnicas

Brandeis y col. revisaron el 5% de los pacientes beneficiarios del Medicare en una encuesta que se extendió entre 1993 y 1996⁹. Del total referido, 10.107 pacientes fueron tratados por cáncer de próstata en estadio inicial. Globalmente, el 57.6% de los pacientes recibió RTE, el 35.5% prostatectomía radical y el 6.7% braquiterapia. En 1992, el 58% de los pacientes recibió radioterapia externa, el 35% prostatectomía radical, y el 7% braquiterapia. En 1996, los porcentajes fueron del 56.1%, 35.3% y 7.4% respectivamente. En la figura 4 se puede ver el resumen de dichos datos.

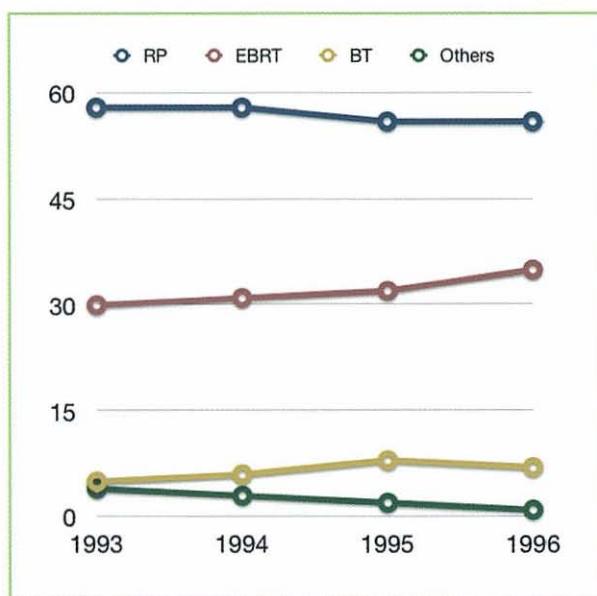


Figura 4- Porcentaje de técnicas utilizadas según años

Por otra parte el PCS ("Patterns of Care Study") publicó una encuesta sobre 59 instituciones elegidas aleatoriamente que trajeron cáncer de próstata con radiaciones durante 1999¹⁰. Se incluyeron 554 pacientes, de los cuales el 36% fue tratado con braquiterapia y el 64% con RTE. La braquiterapia se aplicó a pacientes más jóvenes, con enfermedad más localizada y niveles de PSA iniciales más bajos. Del subgrupo de braquiterapia el 89% recibió semillas permanentes. De éstos, 59% recibió ^{125}I y 41% ^{103}Pd . La braquiterapia con semillas se aplicó sola en forma de monoterapia en el 54% de los pacientes y asociada a RTE en el 46% de los casos.

Si revisamos datos correspondientes a población no tratada por el sistema Medicare veremos que las tendencias se acentúan más a favor de la utilización de la braquiterapia. En un estudio recogiendo las prácticas de tratamiento de una institución universitaria, Goharderakhshan y col. reportan la "regla de los tercios" que probablemente será la norma en los próximos años en la mayoría de las instituciones que realizan tratamientos para el cáncer de próstata. De 291 pacientes estudiados entre diciembre 1996 y julio 1998, el 36.8% recibieron prostatectomía radical, 32.3% braquiterapia (temporal o permanente) y 30.9% radioterapia externa. La figura 5 compara los resultados entre población medicare y la muestra de este artículo.

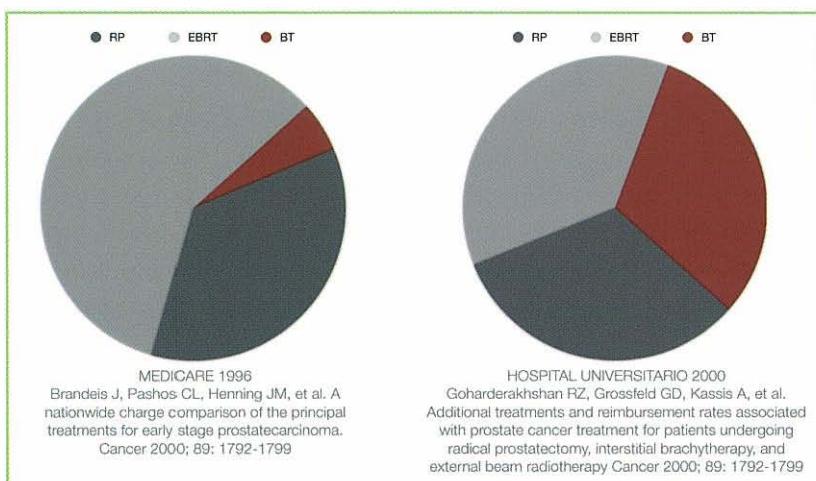


Figura 5- Comparación de resultados entre población medicare y la muestra de este artículo

Indicaciones de la Técnica

Como hemos visto anteriormente, la braquiterapia con semillas permanentes encontró su lugar en el armamentarium del tratamiento del cáncer de próstata coincidiendo con la descripción de subgrupos de riesgo dentro de las series clásicas. A partir de entonces se establecieron las indicaciones para la braquiterapia sobre la base de criterios de inclusión asociados a una determinada probabilidad de éxito.

Las encuestas realizadas por la ABS o por el PBQAG (prostate brachytherapy quality assurance group) durante la década de 1990 mostraron

que las indicaciones, técnicas, regímenes de tratamiento y dosimetría usada varían ampliamente. Las áreas de controversia más importantes eran: los criterios de selección para la monoterapia o la terapia combinada, el papel de la terapia hormonal, el papel de la dosimetría preimplante, la elección del isótopo y la evaluación posimplante.

Por ello, la ABS encomendó a la PBQAG a través del comité de investigación clínica el establecimiento de recomendaciones para la utilización de la braquiterapia permanente sobre la base de los puntos de consenso y de disenso. Los resultados de estas deliberaciones se publicaron en 1999 y constituyen la base sobre la que la mayoría de los centros han apoyado sus programas de braquiterapia prostática con semillas permanentes¹¹.

En Europa se realizó un esfuerzo adicional de consenso y se estableció un grupo de trabajo conjunto constituido por urólogos, oncólogos radioterápicos y físicos que trabajó en la elaboración de las recomendaciones en nombre de la ESTRO, EUA y EORTC. Los resultados se publicaron en 2000¹². Recomendaciones adicionales acerca de la definición y delimitación de los volúmenes de interés en braquiterapia prostática han sido publicadas recientemente por otro comité de expertos¹³.

El ACR a través del programa conocido como "ACR Appropriateness Criteria®" también establece recomendaciones a médicos y proveedores de salud en cuanto a las decisiones terapéuticas más adecuadas en diversos ámbitos de la Oncología. Las recomendaciones se realizan por un panel de expertos en radiología diagnóstica, intervencionista y en oncología radioterápica. Las recomendaciones para la utilización de la braquiterapia permanente en el tratamiento del cáncer de próstata fueron aprobadas por primera vez en 1999 y revisadas en 2002 y 2006. Puede obtenerse dicho documento accediendo a la página web de la ACR (<http://www.acr.org>).

CRITERIOS GENERALES

Enfermedad localizada (ausencia de metástasis), esperanza de vida mayor de 5 años, ausencia de enfermedad concomitante que provoque riesgos quirúrgicos inaceptables. La irradiación pélvica previa es un factor a considerar aunque no se considera una contraindicación absoluta.

La diabetes grave también es una contraindicación relativa, así como la existencia de cirugías abdominales previas. La edad de paciente no se considera un criterio a tener en cuenta para la indicación de un tratamiento con semillas permanentes.

CRITERIOS BIOLÓGICOS (DEL TUMOR)

La braquiterapia con semillas permanentes se puede indicar como tratamiento exclusivo en pacientes con un adenocarcinoma de próstata en estadio clínico T1c-T2a, con un PSA inicial < 10ng/ml y con un grado de Gleason < 7. Según la ABS, el tratamiento combinado con RTE y braquiterapia está recomendado en pacientes con un adenocarcinoma de próstata en estadio clínico T2b-T2c, o con un PSA inicial > 20ng/ml o con un grado de Gleason 8-10 (las recomendaciones de la ESTRO-EUA-EORTC no consideran el tratamiento combinado). Por último, para el grupo de pacientes con PSA inicial entre 10 y 20 ng/ml o con grado de Gleason combinado de 7 no existe un acuerdo acerca de si es suficiente una braquiterapia exclusiva o sería necesario añadir RTE.

CRITERIOS FUNCIONALES (DEL PACIENTE)

No existe ningún criterio preimplante adecuado para predecir sintomatología urinaria crónica. El papel del IPSS ("International Prostate Symptom Score") ha sido estudiado ampliamente con resultados contradictorios, ya que parece ser predictor de toxicidad aguda en forma de uretritis o retención aguda de orina, pero no ha demostrado asociación con sintomatología crónica. Pacientes con IPSS ≥ 20 tienen un riesgo de retención urinaria o uretritis prolongadas del 30-40%. Las recomendaciones conjuntas de ESTRO-EAU-EORTC aconsejan reservar la braquiterapia para pacientes con IPSS ≤ 8 .

La utilidad de la micrometría también se ha explorado para predecir la incidencia de complicaciones tras la braquiterapia. Las cifras de flujo máximo (Qmax) se relacionan con la incidencia de retención aguda de orina^{14,15}. Las recomendaciones conjuntas de ESTRO-EAU-EORTC aconsejan reservar la braquiterapia para pacientes con Qmax $\geq 15\text{ml/s}$.

El volumen prostático $>50\text{ cc}$ se ha relacionado a veces con la incidencia de toxicidad urinaria. Sin embargo, series procedentes de instituciones de prestigio han mostrado que el implante en próstatas de gran volumen no

se asocia necesariamente con un aumento de la toxicidad. Las recomendaciones conjuntas de ESTRO-EAU-EORTC aconsejan reservar la braquiterapia para pacientes con volumen prostático ≤ 40 cc.

La presencia de resección transuretral (RTU) previa se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de incontinencia. Algunas series han mostrado tasas de incontinencia del 11-24% en pacientes sometidos a RTU previa y del 3% en pacientes sin RTU¹⁶.

CRITERIOS BALÍSTICOS (DE LA TÉCNICA)

Los resultados de la braquiterapia se pueden ver condicionados por una serie de factores que pueden afectar la distribución de dosis. Entre ellos destacan el volumen prostático, la interferencia del arco púbico y la presencia de RTU previa.

El volumen prostático ha sido mencionado anteriormente en el apartado correspondiente a toxicidad urinaria. Próstatas de volumen >50 cc presentan mayor dificultad a la hora de la planificación y ejecución del implante.

La interferencia del arco público se produce cuando la ventana ósea que permite el paso de las agujas de implante es demasiado pequeña o estrecha, lo que provoca una deficiente distribución de dosis. En la figura 6 se observa el resultado.

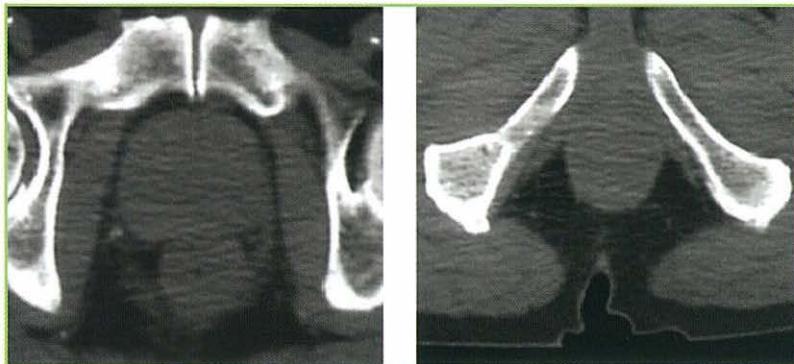


Figura 6- RNM en braquiterapia; interferencia del arco público

La presencia de RTU previa se ha relacionado con la aparición de toxicidad como hemos visto previamente, pero además se ha considerado una contraindicación de índole técnico, al no poderse garantizar una dis-

tribución de dosis adecuada debido al defecto residual de tejido prostático. Sin embargo, la factibilidad depende fundamentalmente de la cantidad de tejido resecado y de la cicatrización del defecto (figura 7).



Figura 7- RMN de implante en cáncer de próstata

Métodos de Implante

Bajo este epígrafe vamos a tratar de dar una visión esquemática de las diferentes técnicas de implante que se encuentran disponibles para realizar la braquiterapia prostática (figura 8). Se insistirá fundamentalmente sobre los flujos de trabajo y el papel de la dosimetría previsional o "preplanning" en cada una de dichas técnicas. Por otra parte, nos gustaría insistir en el hecho de que ninguna de las técnicas se ha mostrado superior a las demás en términos de control bioquímico de la enfermedad, ni en cuanto a la tasa de complicaciones infringidas. Por ello, el análisis más adecuado de las ventajas de cada una de ellas se ha de hacer en términos de la optimización de los procesos y los flujos de trabajo que

se llevan a cabo. En última instancia, sin embargo, se espera que las técnicas más evolucionadas (las que incorporen imágenes funcionales para la planificación o el análisis postimplante) tengan un impacto a largo plazo al mejorar el índice terapéutico.

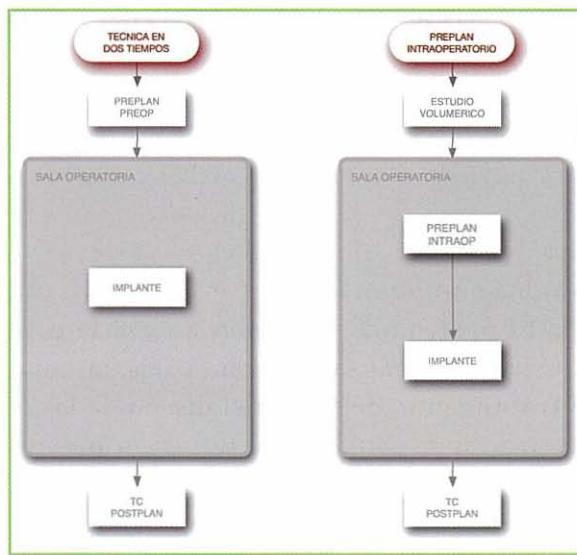


Figura 8- Técnicas de implante disponibles para BT prostática

TÉCNICA CON PREPLANIFICACIÓN ("PREPLANNING")

La moderna braquiterapia prostática nació en Seattle (EE.UU.) como un procedimiento en dos tiempos¹¹. En primer lugar se realizaba un estudio volumétrico con ecografía transrectal (TRUS) varias semanas antes de la fecha prevista para el implante. Con las imágenes obtenidas se realizaba el diseño de volúmenes de interés y la planificación del tratamiento (dosimetría previsional). Se encargaban las semillas necesarias y en un segundo tiempo, el día del implante se reproducía la posición del paciente y la próstata se implantaba de acuerdo con el plan propuesto (pre-plan), tratando de reproducirlo fielmente. Esta técnica ha dado resultados clínicos excelentes (todas las series de los grupos de Seattle se basan en estas técnicas) pero tiene una serie de desventajas potenciales: en primer lugar, debido a variaciones en la posición del paciente y relajación de la musculatura pélvica, inducidas por la anestesia, o como consecuencia de la terapia hormonal, se pueden producir variaciones en la forma y el volumen prostático entre el tiempo del pre-plan y el del implante, variaciones que pueden introducir imprecisiones en el implante. En

segundo lugar, la posición del paciente, y las imágenes adquiridas durante el implante deberían coincidir con las obtenidas durante la planificación previa al implante. Puede ser, que ocasionalmente, sean difícilmente reproducibles en la sala de operaciones. El método de pre-plan requiere un estudio ecográfico separado el cual es pesado y en ocasiones, incluso difícil de planificar.

PLANIFICACIÓN INTRAOPERATORIA

La preplanificación intraoperatoria (IOP) elimina la visita de preplanificación del paciente, ya que el proceso de planificación se lleva a cabo directamente en el quirófano. En este caso, al no haber dosimetría provisional en la que basar el pedido previo de semillas, el número aproximado de semillas se determina a partir de un nomograma o tabla basada en el volumen prostático obtenido del estudio de la TAC o TRUS. El procedimiento comienza con la realización de una TRUS en la sala operatoria y las imágenes son enviadas en tiempo real al sistema de planificación de tratamiento. Se realiza el diseño de los órganos de interés y se realiza la dosimetría provisional según la cual la próstata es implantada.

La preplanificación intraoperatoria presenta diversas ventajas frente al método de preplanificación en dos etapas, ya que evita la necesidad de llevar a cabo dos TRUS y reproducir la posición del paciente. Sin embargo, la pre-planificación introoperativa no considera las variaciones intraoperatorias en la geometría de la próstata o desviaciones en la posición de la aguja respecto a la dosimetría provisional.

PLANIFICACIÓN INTERACTIVA (“DYNAMIC PLANNING”)

La primera parte del proceso (petición previa de las semillas, adquisición de imágenes y definición del volúmenes de interés) es similar al método previo. Posteriormente se genera un plan de tratamiento optimizado y sus HDV asociados. En la planificación interactiva, es crucial la existencia de un sistema de navegación que permita capturar la posición relativa de las agujas respecto a la anatomía prostática. De este modo el cálculo de dosis actualiza la posición de las semillas en base a la posición real de las agujas. En el caso de que aparezcan consecuencias dosimétricas adversas, las agujas se vuelven a situar, y las siguientes posiciones de las agujas son alteradas en la planificación. Si es necesario, se pueden añadir o eliminar semillas manualmente, y las nuevas distribuciones isodosis e HDV se vuelven a calcular (figura 9). La cantidad de ciclos de recálculo depende del braquiterapeuta y de la situación clínica.

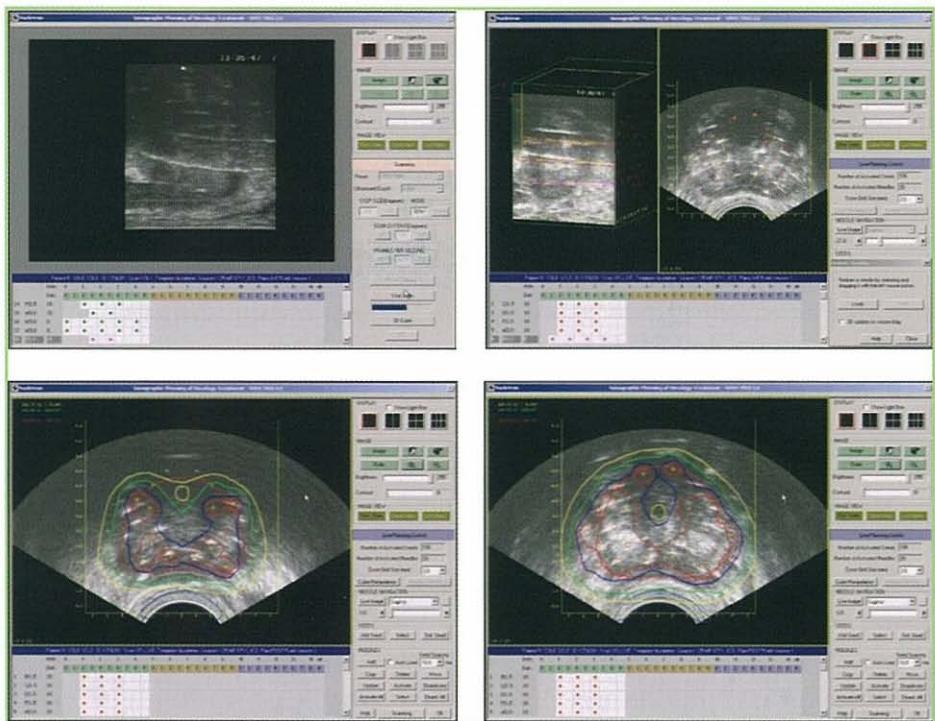


Figura 9- Planificación interactiva

La planificación interactiva representa una mejora sobre la pre-planificación intraoperatoria, y potencialmente, permitiría un acortamiento en la curva de aprendizaje para braquiterapéutas inexpertos, y la técnica sería menos dependiente del operador. Sin embargo, en la planificación interactiva, el cálculo de la distribución de dosis se basa en la posición de la aguja implantada, por lo que puede subestimar el impacto del movimiento de las semillas después de su implante.

CÁLCULO DINÁMICO DE LA DOSIS

El cálculo dinámico de la dosis presupone que se dispone de un sistema de TRUS de resolución suficiente para capturar la posición de cada semilla individual relativamente a la anatomía prostática del paciente. Algunos sistemas de planificación ofrecen esta posibilidad, pero su ejecución depende, como hemos dicho, de las capacidades de la TRUS. El cálculo dinámico de dosis es posible para braquiterapia con alta tasa de dosis, ya que exige una visualización de las agujas, no de las semillas con TRUS. El amplio desarrollo en esta área, hace que algunas de las características del

cálculo dinámico de dosis llegue a estar disponible en breve.

La característica principal del cálculo dinámico de dosis es que las posiciones de las semillas se capturan en tiempo real, y la optimización se basa en la posición de estas semillas (más que en la de las agujas). La distribución de dosis se actualiza dinámicamente basada en las posiciones reales de las semillas, a medida que estas se van implantando. El movimiento de la próstata durante el implante, así como los cambios en el tamaño y forma de la próstata debidos al edema intraoperatorio, son tenidos en cuenta (al menos en teoría). La evaluación postimplante se lleva a cabo en el momento de la intervención, mediante una dosimetría postimplante intraoperatoria.

DOSIMETRÍA POSTIMPLANTE

Tanto la ABS como la AAPM recomiendan la realización de una dosimetría clínica tras el implante. Sin embargo, debido a que el plan de tratamiento y el implante real ya han sido completados en el momento del análisis postimplante, es necesario elucidar el razonamiento para su realización. La calidad de los implantes de semillas en próstata, como en toda la braquiterapia, depende de la habilidad y experiencia del facultativo. Como los pacientes difieren en su anatomía, algunos implantes son técnicamente más difíciles que otros. Por consiguiente, se puede producir una variación en la calidad del implante incluso para un oncólogo radioterápico experimentado. Los implantes de próstata se planifican, en general, para proporcionar una dosis mínima prescrita. Sin embargo, generalmente existe una discrepancia entre la dosis planificada y la dosis efectivamente administrada. Por una parte existe una posibilidad de error de posicionamiento de las semillas respecto a las posiciones planificadas. Por otra parte, el edema postimplante puede reducir aún más la dosis proporcionada por el implante. Por consiguiente, no se puede suponer que el paciente recibiría la dosis prescrita en el plan dosimétrico preimplante. Debido a que la distribución de las dosis difieren, es importante documentar la dosis real que recibirán la próstata y los tejidos adyacentes normales durante la vida del implante. Esto únicamente puede determinarse si se realiza una evaluación dosimétrica postimplante (figura 10). La información obtenida es esencial para el manejo óptimo del paciente. Una infradosificación significativa de la próstata, que puede conducir al fracaso del tratamiento, se puede corregir potencialmente usando radioterapia externa complementaria o implantación adicional de semillas. En los pacientes que experimentan un fracaso local demostrado por biopsia, el conocimiento de la distribución de la dosis original puede probar su utilidad

cuando se considera la terapia de recuperación, sea en forma de radioterapia externa, reimplantación o prostatectomía radical. Esta información también es importante para determinar la causa de complicaciones potenciales y el manejo adecuado del paciente. La dosimetría postimplante es inestimable para aquellos centros que acaban de empezar un programa de implantes de semillas permanentes. Los resultados de las dosimetrías pueden ayudar a los médicos a valorar y modificar su técnica de implantación. Esto es esencial porque existe una curva de aprendizaje implicada en la realización de la braquiterapia prostática. Además, los centros experimentados pueden utilizar la dosimetría para refinar y perfeccionar más el procedimiento. Finalmente, los datos que aporta la dosimetría postimplante se podrían utilizar en el análisis de los resultados futuros. Permitirían comparar los resultados del tratamiento de varias instituciones y se podrían utilizar como herramienta de garantía de la calidad en eventuales ensayos clínicos multiinstitucionales^{17, 18}.

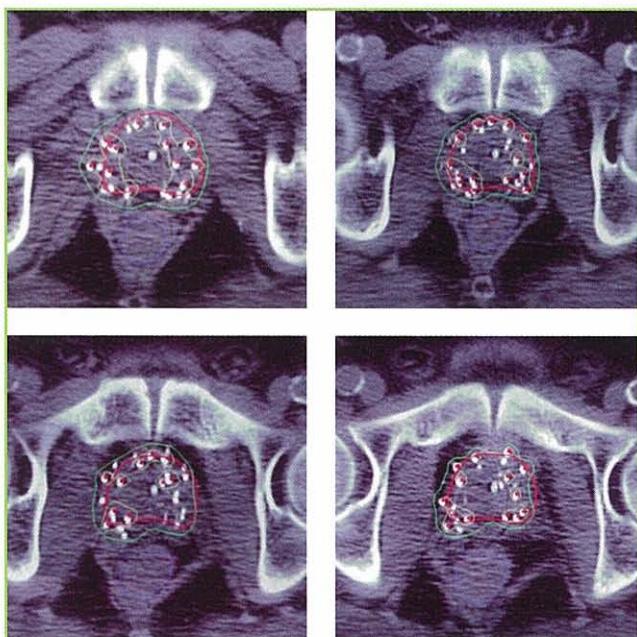


Figura 10- Dosimetría postimplante de BT prostática

Control de la Enfermedad

El análisis de los resultados de braquiterapia es complicado debido a la dificultad para comparar las series entre si. Por ello, se establecieron cri-

terios de clasificación basados en la combinación de variables significativas para la supervivencia libre de recidiva bioquímica. De este modo se pueden establecer subgrupos homogéneos que pudieran ser comparados entre sí. La estratificación por grupos de riesgo constituye una herramienta muy potente para reducir la dimensionalidad de las variables pronósticas al combinar tres variables (dos ordinales y una continua) en una sola ordinal. La validez de los grupos o estratos pronósticos ha sido bien demostrada previamente en series con pacientes tratados con RTE, braquiterapia o una combinación de ambas. A continuación presentaremos los resultados de la braquiterapia prostática con semillas permanentes para las instituciones más representativas y expertas en esta técnica.

El grupo de Seattle (inicialmente compuesto por John Blasco, Peter Grimm y Haakon Ragde) definió dos grupos de riesgo: eran considerados pacientes de bajo riesgo aquellos con [estadio clínico < T2b] y [GS < 7] mientras que aquellos pacientes con [estadio clínico > T2b] ó [GS > 7] se consideraban de alto riesgo¹⁹. El análisis de los resultados de este grupo es más complicado si cabe puesto que el grupo original se escindió en dos grupos que siguieron trabajando en el área de Seattle (Seattle Prostate Institute y Seattle Northwest Hospital) y que siguieron publicando sobre la misma serie de pacientes tratados inicialmente, aunque sin obtener los mismos resultados debido a la aplicación de diferentes definiciones de recidiva y distintos métodos estadísticos de proyección de resultados.

Ragde y col.⁷ han presentado la serie con el seguimiento más largo usando las modernas técnicas de braquiterapia. Utilizando la misma cohorte de pacientes que para las comunicaciones anteriores, los autores encuentran que para los 229 pacientes con seguimiento de hasta 12 años, la monoterapia con implante de semillas consiguió supervivencias libres de enfermedad del 66%; además, el 79% de los pacientes con enfermedad de mayor grado, que fueron tratados con braquiterapia y radioterapia externa, también experimentaron supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.

En una actualización reciente a 13 años²⁰ los autores reportaron 769 pacientes consecutivos con cáncer de próstata tratados únicamente con braquiterapia. Los pacientes se dividieron en dos grupos de riesgo (bajo y alto riesgo de enfermedad extraprostática) basados principalmente en el estadio clínico y el índice de Gleason. El grupo 1 estaba compuesto por 542 pacientes, que fueron consi-

derados de bajo riesgo y fueron tratados con ^{125}I ; el grupo 2 estaba compuesto por 227 pacientes, que fueron considerados de alto riesgo y fueron tratados con ^{103}Pd . Ningún paciente fue estadificado patológicamente y ninguno recibió terapia ablativa con andrógenos. El fracaso del tratamiento se basó en una modificación de las recomendaciones ASTRO. Un componente crítico en esta modificación es que el valor de la tercera elevación del PSA fuese superior a 0.5 ng/mL. Ciento treinta y siete pacientes se perdieron a lo largo del seguimiento. Trece pacientes fallecieron por causas no relacionadas con el cáncer antes de 18 meses tras el implante. Esto dejó 619 pacientes para la evaluación, 441 en el grupo 1 y 178 en el grupo 2. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica de los 619 pacientes a los 3, 5, 10, y 13 años fueron del 85%, 80%, 77%, y 77%, respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica de los 441 pacientes de "bajo riesgo" tratados con ^{125}I a los 3, 5, 10, y 13 años fueron del 84%, 79%, 76%, y 76%, respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica de los 178 pacientes de "alto riesgo" tratados con ^{103}Pd a los 3, 5, 10, y 13 años fueron del 87%, 82%, 80%, y 80%, respectivamente.

El grupo del Hospital Mount Sinai de New York (Richard Stock y Nelson Stone) presenta resultados muy sólidos sobre su propia definición de grupos de riesgo²¹). Se definen tres grupos: grupo de bajo riesgo ($T \leq T_{2a}$, GS < 7 y PSA ≤ 10 ng/ml), grupo de riesgo intermedio ($T_{2b-T_{2c}}$ ó GS 7 ó [10 < PSA ≤ 20]) y grupo de alto riesgo (dos o más criterios del riesgo intermedio, o bien [GS 8-10] o bien [PSA > 20 ng/ml]).

Usando estos criterios se reportan resultados sobre 243 pacientes con un seguimiento mínimo de 5 años (mediana de seguimiento de 75 meses, con un rango entre 61 y 135 meses). La supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 8 años postimplante para los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo fue del 88%, 81% y 65% respectivamente. Cabe destacar de este estudio que sólo se produce un evento a partir del sexto año postimplante en el grupo de bajo riesgo pero que los tres grupos alcanzan un "plateau" entre el sexto y el octavo año post-implante²².

El grupo del MSKCC liderado por Michael Zelefsky definió los grupos de riesgo a partir de los estudios de escalada de dosis con RTE. El grupo de bajo riesgo se define por (T_{1-2} y PSA < 10 ng/ml y GS < 7). El grupo de riesgo intermedio se define por la violación de alguno de los supuestos anteriores y el grupo de

alto riesgo por más de uno. Aplicando estos mismos criterios se describen los resultados sobre 248 pacientes tratados con braquiterapia exclusiva. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 5 años para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fueron de 88%, 77% y 38% respectivamente²³.

El grupo de Boston, liderado por Vincent D'Amico define los siguientes grupos de riesgo: bajo riesgo ($T \leq T2a$, $PSA \leq 10$ ng/ml y $GS < 7$), riesgo intermedio ($T2b$ ó [$10 < PSA \leq 20$], ó $GS = 7$) y alto riesgo ($T2c$ ó $PSA > 20$ ng/ml ó $GS [8 - 10]$). Aplicando este sistema se estudian 218 pacientes sometidos a braquiterapia exclusiva. La supervivencia libre de recidiva bioquímica (definición ASTRO) a 5 años para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fueron de 85%, 30%, 5% respectivamente⁽²⁴⁾.

Batterman y col.²⁵, en el Centro Médico Universitario de Utrecht, revisaron 249 pacientes sin tratamiento previo, tratados mediante implante perineal entre diciembre de 1989 y diciembre de 1998. El estadio y grado eran: T(1), 121; T(2), 126; T(3), 2; bien diferenciados, 136; moderadamente diferenciados, 100; indiferenciados, 15; sin establecer, 8. El nivel medio de PSA inicial era 16.1 ng/ml (rango entre [<1.0] - 165 ng/ml). La progresión tumoral fue definida, según el consenso ASTRO, como toda recidiva local o a distancia demostrada, inicio de hormonoterapia, $PSA > 10$ ng/ml o aumento del PSA en tres determinaciones consecutivas a lo largo de 6 meses. Con una mediana de seguimiento de 29.2 meses (rango 6-94 meses), un total de 195 pacientes no mostraron evidencia de enfermedad (18 fallecieron por causas intercurrentes) y 54 mostraron evidencia de enfermedad (13 fallecieron con cáncer de próstata). Se encontró toxicidad en 22 pacientes (urinarios en 18 pacientes, nueve tras RTU; cuatro pacientes tuvieron problemas intestinales, uno presentó una úlcera rectal).

Beyer y col.²⁶ revisaron 489 pacientes tratados con braquiterapia exclusiva. Todos ellos fueron estudiados clínicamente como adenocarcinomas de próstata T1 o T2, con ganglios negativos. Con una mediana de seguimiento de 35 meses (rango: 3-70), el control clínico local actuarial es del 83%. Tanto el estadio como el grado predicen el resultado final. La supervivencia libre de recidiva bioquímica actuarial (BDFS) también está correlacionada con el estadio, grado y PSA inicial. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años fue del 94% para tumores T1, 70% para T2 unilaterales y 34% para T2c. El grado también es factor predictivo, oscilando desde el 85% en los tumores de grado bajo al 30% en los tumores grado alto. En un análisis multivariante, el PSA inicial es el fac-

tor que más se correlaciona ($p < 0.0001$) con la BDFS, el control local, y la supervivencia libre de enfermedad clínica. Los pacientes con un PSA inicial normal gozaron de una BDFS del 93%, mientras que los que presentaban PSA > 10 ng/ml tenían una BDFS del 40%. Las complicaciones fueron pocas, con urgencia urinaria grave o disuria en el 4% e incontinencia junto con proctitis observadas en el 1%.

Grado y col.²⁷ reportaron los resultados de 490 pacientes tratados con semillas radiactivas de ^{125}I o ^{103}Pd solas o combinadas con radioterapia externa adicional. La supervivencia actuarial libre de enfermedad a los 5 años fue del 79% (95% CI, 71-85%), y la tasa actuarial de control local a 5 años fue del 98% (95% CI, 94-99%). Se encontró que el valor mínimo (nadir) de PSA postratamiento y el nivel de PSA pretratamiento eran factores predictivos significativos de la supervivencia libre de enfermedad. En los pacientes con el nadir de PSA < 0.5 ng/ml, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 93% (95% CI, 84-97%), comparada con el 25% (95% CI, 5-53%) en los pacientes cuyo nadir de PSA era 0.5-1.0 ng/ml y el 15% (95% CI, 3-38) en los pacientes con un nadir de PSA > 1.0 ng/ml.

Merrick et al.²⁸ presentaron una larga serie de 425 pacientes tratados con braquiterapia prostática transperineal guiada por ecografía, usando ^{103}Pd o ^{125}I , para adenocarcinoma prostático estadío clínico T1b-T3a NxM0 (1997 AJCC). Ciento noventa pacientes fueron tratados con monoterapia con ^{103}Pd o ^{125}I ; 235 pacientes recibieron radioterapia externa (RTE), seguida por una sobreimpresión con braquiterapia prostática; 163 pacientes recibieron terapia hormonal neoadyuvante, conjuntamente con monoterapia con ^{103}Pd o ^{125}I (77 pacientes) o conjuntamente con RTE y una sobreimpresión de braquiterapia prostática (86 pacientes). La mediana de seguimiento fue de 31 meses (rango, 11-69 meses). La supervivencia libre de enfermedad bioquímica fue definida según la definición ASTRO. Para toda la cohorte, la tasa de supervivencia libre de evidencia de enfermedad bioquímica (bNED) actuarial a 5 años fue del 94%. Para los pacientes con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto, las tasas sin enfermedad bioquímica a 5 años fueron 97.1%, 97.5%, y 84.4%, respectivamente. Para los pacientes no tratados con hormonas, el 95.7%, 96.4%, y 79.9% de los pacientes con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto estuvieron libres de fracaso bioquímico. Los parámetros clínicos y de tratamiento predictivos de la evolución bioquímica incluyeron: el estadio clínico, antígeno prostático específico (PSA) pretratamiento, índice de Gleason, grupo de riesgo, edad > 65 años, y

terapia hormonal neoadyuvante.

Zelefsky y col.²⁹ recogen los resultados de un "pooled análisis" sobre 2693 pacientes tratados entre 1988 y 1998 con braquiterapia exclusiva (¹²⁵I o ¹⁰³Pd) procedentes de 11 instituciones y con una mediana de seguimiento de 63 meses. Los grupos de riesgo fueron definidos de acuerdo con el criterio de la "National Comprehensive Cancer Network" (<http://www.nccn.org>). El bajo riesgo fue definido como [T1-T2a, índice de Gleason < 6 y PSA inicial < 10ng/ml], el riesgo intermedio [T2b, o bien T2c, o bien índice de Gleason = 7, o bien PSA inicial 10-20 ng/ml] y el alto riesgo [índice de Gleason > 8, o bien PSA inicial > 20ng/ml]. El fallo bioquímico se calculó para el criterio ASTRO y para el RTOG-Phoenix. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a 8 años para los grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo fue del 82%, 70% y 48% respectivamente ($p < 0.001$) según el criterio ASTRO y del 74%, 61% y 39% según el criterio RTOG-Phoenix.

El RTOG publica los resultados de un estudio fase II (RTOG 98-05) de braquiterapia exclusiva en pacientes de bajo riesgo (PSA < 10, índice de Gleason 2-6, T1-T2a)³⁰. Se analizaron 95 pacientes con una mediana de seguimiento de 5.3 años (0.4 - 6.5). A 5 años, 5 pacientes tenían fallo local, 1 tenía evidencia de fallo local y 6 (6%) tenían fallo bioquímico definido como una elevación del PSA en dos ocasiones consecutivas (si alcanza un nivel > 1ng/ml) tras el nadir. Se analizaron otras definiciones de fallo bioquímico: RTOG-Phoenix (nadir + 2ng/ml), ASTRO (tres aumentos sucesivos del nivel del PSA por encima del nadir o bien PSA > 4mg/ml), Blasko (dos incrementos consecutivos en el PSA o bien PSA > 4ng/ml en pacientes con PSA pre-implante mayor de 4ng/ml o bien PSA mayor que el PSA pre-implante en pacientes con PSA pre-implante < 4ng/ml). La tasa actuarial de recidiva bioquímica de acuerdo con los distintos criterios fue de 6% (protocolo 98-05), 7% (ASTRO), 1% (RTOG-Phoenix), 10% (Blasko). Ningún paciente falleció debido al cáncer de próstata siendo la supervivencia global a 5 años del 96.7%.

Toxicidad

Probablemente sea la toxicidad tras el implante permanente uno de los caballos de batalla en los que todas las alternativas de tratamiento para los tumores localizados quieren mostrarse más efectivas. La elección de la opción terapéuti-

ca viene dada en muchos pacientes por la distinta percepción que se tiene de la toxicidad asociada a cada una de las terapias. Sin embargo, a la luz de la revisión de la bibliografía resulta claro que si bien puede afirmarse que el tratamiento con braquiterapia está asociado probablemente a una menor incidencia de complicaciones graves, es también cierto que el "perfil de toxicidad" asociado a cada una de las terapias es distinto y por tanto no es lícita una comparación directa de las mismas. Así se ha visto que la percepción global del paciente en forma de medición de la calidad de vida tras los distintos tratamientos no difiere mucho tanto si se ha aplicado cirugía como radioterapia externa o braquiterapia. Esto es importante a la hora de informar a los pacientes y seleccionar el tratamiento más óptimo.

FUNCIÓN URINARIA TRAS LA BRAQUITERAPIA

Quizá la complicación urinaria más temida tras del tratamiento del cáncer de próstata localizado sea la incontinencia. Los estudios publicados han reportado un riesgo de incontinencia urinaria después de la braquiterapia prostática del 0% al 85% de los pacientes. Este amplio rango resulta de las diferentes definiciones utilizadas para la incontinencia y de la forma en que se recogieron los datos. Las tasas más elevadas provienen de los estudios en los que los pacientes comunicaron este problema.

En la tabla 1 se muestra un resumen de los resultados publicados para incontinencia urinaria. Cabe resaltar en general que los pacientes que reciben una RTU como parte del tratamiento en cualquiera de las fases de la enfermedad suelen cursar con mayor incidencia de incontinencia. Por otra parte, la tasa de 83% reportada por Talcott corresponde a pacientes de la serie de Seattle tratados con carga homogénea de semillas, con altas dosis en uretra y alta incidencia de fibrosis³¹.

La retención urinaria aguda que requiere utilización de catéter postimplante es un efecto secundario bien conocido del procedimiento⁴³. Los factores que predicen qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar obstrucción urinaria no se conocen muy bien. Como se confirma en otros estudios^{44, 45}, se ha supuesto que al menos parte de la morbilidad urinaria está relacionada con la dosis recibida por la uretra, que se encuentra dentro del volumen diana. Sin embargo, la mayoría de los síntomas obstructivos se producen poco después del procedimiento, cuando la dosis depositada en los tejidos es baja, lo que sugiere un efecto traumático sobre la glándula prostática o una predisposición a la obstrucción rela-

cionada con el procedimiento, más que con la dosis suministrada⁴⁶.

Tabla 1- Resultados de incontinencia urinaria en las diferentes series publicadas.

Autor	Número pacientes	Procedimiento	Incontinencia (%)
Blasco (32)	184	Implante	0
Talcott (31)	105	Implante	15
Nag (33)	32	Implante	19
Gelblum (34)	693	Implante	0.7
Wallner (35)	92	Implante	6
Storey (36)	206	Implante	10
Benoit (37)	2124	Implante	6.6
Zeitlin (38)	212	Implante	3.8
Kaye (39)	57	Implante	11
Stone (40)	301	Implante	0
Beyer (26)	499	Implante	1
Talcott (31)	13	RTU + implante	83
Ragde (41)	48	RTU + implante	12.5
Stone (40)	43	RTU + implante	0
Kaye (39)	19	RTU + implante	22
Terk (42)	6	Implante + RTU	0
Gelblum (34)	28	Implante + RTU	17

Tabla 1 Resultados de incontinencia urinaria en las diferentes series publicadas

Diversos estudios han reportado un riesgo de cateterización entre el 5-22%^{47, 48, 49, 39, 50}; sin embargo, pocos han evaluado los factores predictivos de esta complicación. Lee y col.⁵¹ muestran que el número de agujas, el volumen ecográfico de la próstata pretratamiento, el volumen blanco planificado, y el volumen de la próstata por TAC postratamiento eran factores predictivos significativos. Su estudio era pequeño, con sólo 91 pacientes tratados de forma no uniforme con ¹²⁵I o ¹⁰³Pd como monoterapia o como sobreimpresión después de radioterapia externa. Terk et al.⁴² fueron capaces de realizar un análisis multivariante en 251 pacientes tratados con monoterapia ¹²⁵I o ¹⁰³Pd, que reveló que el IPSS pretratamiento y el uso de terapia hormonal neoadyuvante con ¹⁰³Pd eran factores predictivos significativos de la retención urinaria post-implante, que se produjo en el 5.6% de los pacientes. Bucci col.⁴³ mostraron en 282 pacientes que la retención urinaria en la mayoría de los casos es un suceso temprano después de la implantación, y que se resuelve en la mayoría de los pacientes en menos de 2 meses. El 15% de los pacientes necesitaron un catéter después de la implantación pero sólo el 3% lo necesitaron pasados 90 días. Un IPSS elevado (> 15) fue predictivo no sólo de la necesidad de cateterización, sino también de una duración más prolongada. La diabetes conlleva para estos autores un incremento de aproximadamente el doble del riesgo de cateterización, sin estar claro el mecanismo de esta relación.

Existe escasez de datos referentes a la incidencia de estenosis uretrales después

de la braquiterapia prostática. Los grupos de Seattle y del Memorial Sloan-Kettering han reportado una incidencia del 10-12% de estenosis uretrales a los 5 años^{52, 23, 53}. La mayoría de las estenosis uretrales afectan a la uretra bulbo-membranosa. Ragde y col.⁵² reportaron que las estenosis son, normalmente, "de corta longitud y fácilmente solucionables con la simple dilatación del meato". En la actualidad, no hay datos convincentes para predecir si algún parámetro clínico, de tratamiento, o dosimétrico está asociado al desarrollo de estenosis uretral después de la braquiterapia prostática.

FUNCIÓN SEXUAL TRAS LA BRAQUITERAPIA

Una buena parte de los pacientes que son tratados mediante braquiterapia con semillas permanentes lo hacen por que esperan una preservación de su función sexual. En efecto, aunque el desarrollo de disfunción eréctil (DE) es un riesgo presente después del tratamiento con braquiterapia del cáncer de próstata localizado, se considera que el implante permanente de semillas tiene el menor riesgo de impotencia entre todos los tratamientos comúnmente aceptados para el cáncer de próstata localizado. Este dato está confirmado por una revisión de los estudios publicados de braquiterapia prostática, donde se ha reportado que del 79%⁵⁴ al 94%⁵⁵ de los varones que tienen erecciones normales antes del tratamiento, mantendrán estas erecciones después de la braquiterapia prostática. Este bajo riesgo de disfunción eréctil también se muestra en la encuesta de la población Medicare publicada por Benoit y col.³⁷ en la que solamente se detectaron 14 varones sobre 2.124 (0,7%) donde se colocó una prótesis de pene y 179 varones (8,4%) fueron diagnosticados de disfunción eréctil después de la braquiterapia prostática (probablemente esta cifra está subestimada debido al método de obtención de los códigos de la toxicidad)

La mayoría de los pacientes con DE inducida por braquiterapia responden favorablemente al citrato de sildenafil. Merrick y col.⁵⁶ describen una tasa de respuesta elevada en su serie. Cuando los pacientes potentes se agruparon con los pacientes con DE que utilizaban citrato de sildenafil, la tasa actuarial de preservación de la potencia a 6 años fue del 92%. Zelefsky y col.⁵⁷ reportaron que el 90% de los pacientes que pudieron obtener una erección parcial después de RTE respondieron favorablemente al sildenafil pero sólo el 52% de los pacientes cuyas erecciones fueron fláccidas después de la radioterapia, respondieron al sildenafil.

FUNCIÓN RECTAL TRAS LA BRAQUITERAPIA

La complicación más temida después de la braquiterapia prostática es una fistula prostato-rectal y la consecuente necesidad de una colostomía. Benoit y col.³⁷ reportaron una necesidad de colostomía después de la braquiterapia prostática del 0.3% en población Medicare. La mayoría de los estudios han reportado que la necesidad de colostomía está en torno a 0%,^{49, 26, 39, 55} aunque Wallner y col.⁴⁸ reportaron que el 3,3% de los varones de su cohorte padecieron una colostomía debido al desarrollo de una fistula rectal.

Otras complicaciones rectales son úlcera rectal, proctitis rácica y colitis rácica. Benoit y col.³⁷ reportaron un 5,4% de varones diagnosticados de algún trastorno rectal después de braquiterapia prostática (1,9% fistula rectal, 2,3% colitis rácica y 1,2% otros).

Conclusiones

La braquiterapia con semillas permanentes es una modalidad terapéutica empleada desde los inicios del siglo XX para el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, es a partir de la década de 1980 cuando renace como alternativa de primer orden gracias a los desarrollos tecnológicos y a los resultados clínicos.

Los resultados de la braquiterapia permanente son difíciles de analizar y comparar al no existir consenso en cuanto a la definición de los grupos de riesgo y del concepto de éxito terapéutico a lo largo de la literatura publicada. La braquiterapia exclusiva sobre la enfermedad localizada de bajo riesgo presenta resultados de control bioquímico a 5 años superiores al 80% (con valores superiores al 90% en muchas series).

El perfil de toxicidad asociado a la braquiterapia permanente es un factor que influye en la indicación de la técnica. La incontinencia urinaria sobre la población Medicare fue del 6.6% (leve en la mayoría de los casos). La función sexual es difícil de valorar, pero la disfunción erétil responde al tratamiento con sildenafile en la mayoría de los casos. Por último, la función rectal depende de la calidad de los tratamientos, pero la incidencia de proctitis clínicamente evidente se sitúa en torno al 5% de los pacientes tratados.

En conclusión, la braquiterapia prostática con semillas permanentes presenta

un índice terapéutico óptimo en los pacientes afectos de enfermedad órganο-confinada de bajo riesgo.

Bibliografía

1. Aronowitz JN. Dawn of prostate brachytherapy: 1915-1930. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:712-718.
2. Barringer BS. Radium in the treatment of carcinoma of the prostate and bladder. *JAMA* 1916;67:1442-1445.
3. Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr. Long-term results of retropubic permanent 125iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1997;158:23-29; discussion 29-30.
4. Fornage BD, Touche DH, Deglaire M, et al. Real-time ultrasound-guided prostatic biopsy using a new transrectal linear-array probe. *Radiology* 1983;146:547-548.
5. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, et al. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130:283-286.
6. Blasko JC, Ragde H, Luse RW, et al. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? *Urol Clin North Am* 1996;23:633-650.
7. Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, et al. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000;89:135-141.
8. Mettlin CJ, Murphy GP, McDonald CJ, et al. The National Cancer Data base Report on increased use of brachytherapy for the treatment of patients with prostate carcinoma in the U.S. *Cancer* 1999;86:1877-1882.
9. Brandeis J, Pashos CL, Henning JM, et al. A nationwide charge comparison of the principal treatments for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89:1792-1799.
10. Lee WR, Moughan J, Owen JB, et al. The 1999 patterns of care study of radiotherapy in localized prostate carcinoma: a comprehensive survey of prostate brachytherapy in the United States. *Cancer* 2003;98:1987-1994.
11. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789-799.

12. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:315-321.
13. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83:3-10.
14. Martens C, Pond G, Webster D, et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2006;5:9-13.
15. Henderson A, Cahill D, Laing RW, et al. (125)Iodine prostate brachytherapy: outcome from the first 100 consecutive patients and selection strategies incorporating urodynamics. *BJU Int* 2002;90:567-572.
16. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, et al. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:653-673.
17. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:221-230.
18. Yu Y, Anderson LL, Li Z, et al. Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. *Med Phys* 1999;26:2054-2076.
19. Ragde H, Grado GL, Nadir B, et al. Modern prostate brachytherapy. *CA Cancer J Clin* 2000;50:380-393.
20. Ragde H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol* 2001;54:739-747.
21. Stock RG, Stone NN. The effect of prognostic factors on therapeutic outcome following transperineal prostate brachytherapy. *Semin Surg Oncol* 1997;13:454-460.
22. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:645-653.
23. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1261-1266.
24. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical pros-

tatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280:969-974.

25. Battermann JJ. I-125 implantation for localized prostate cancer: the Utrecht University experience. *Radiother Oncol* 2000;57:269-272.
26. Beyer DC, Priestley JB, Jr. Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:559-563.
27. Grado GL, Larson TR, Balch CS, et al. Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:289-298.
28. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone-naïve men < or = 62 years of age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1253-1257.
29. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327-333.
30. Lawton CA, Desilvio M, Lee WR, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (Radiation Therapy Oncology Group 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:39-47.
31. Talcott JA, Clark JA, Stark PC, et al. Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated. *J Urol* 2001;166:494-499.
32. Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, et al. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1995;154:1096-1099.
33. Nag S, Scaperoth DD, Badalament R, et al. Transperineal palladium 103 prostate brachytherapy: analysis of morbidity and seed migration. *Urology* 1995;45:87-92.
34. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:59-67.
35. Wallner K, Lee H, Wasserman S, et al. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:565-569.
36. Storey MR, Landgren RC, Cottone JL, et al. Transperineal 125iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5-year tumor control and morbidity. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys 1999;43:565-570.

37. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. Urology 2000;55:91-96.
38. Zeitlin SI, Sherman J, Raboy A, et al. High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. J Urol 1998;160:91-95; discussion 95-96.
39. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of 125iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. J Urol 1995;153:1020-1025.
40. Stone NN, Stock RG. Prostate brachytherapy: treatment strategies. J Urol 1999;162:421-426.
41. Ragde H, Korb L. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer. Semin Surg Oncol 2000;18:45-51.
42. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. J Urol 1998;160:1379-1382.
43. Bucci J, Morris WJ, Keyes M, et al. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:91-98.
44. Wallner K, Roy J, Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:465-471.
45. Desai J, Stock RG, Stone NN, et al. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. Radiat Oncol Investig 1998;6:135-141.
46. Keyes M, Schellenberg D, Moravan V, et al. Decline in urinary retention incidence in 805 patients after prostate brachytherapy: the effect of learning curve? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:825-834.
47. Vijverberg PL, Kurth KH, Blank LE, et al. Treatment of localized prostatic carcinoma using the transrectal ultrasound guided transperineal implantation technique. Eur Urol 1992;21:35-41.
48. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Clin Oncol 1996;14:449-453.
49. Blasko JC, Ragde H, Grimm PD. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. Scand J Urol Nephrol Suppl 1991;137:113-118.
50. Dattoli M, Wallner K, Sorace R, et al. 103Pd brachytherapy and external beam irradiation

for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:875-879.

51. Lee N, Wuu CS, Brody R, et al. Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1457-1460.
52. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:442-453.
53. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:517-522.
54. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, et al. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 1996;77:2386-2392.
55. Kleinberg L, Wallner K, Roy J, et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:985-990.
56. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:893-902.
57. Zelefsky MJ, McKee AB, Lee H, et al. Efficacy of oral sildenafil in patients with erectile dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 1999;53:775-778.

capítulo

Braquiterapia con alta tasa de dosis

Pedro J. Prada Gómez
Servicio de Oncología Radioterápica
HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS - OVIEDO

CONTENIDO

- Braquiterapia prostática. Modalidades y efectos • Ventajas de los tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis • Indicaciones
 - Técnica • Resultados de braquiterapia de alta tasa de dosis ^{192}Ir
 - Complicaciones • Conclusiones

Un aumento de la dosis de irradiación a nivel del tumor primario prostático se traduce en un aumento significativo en el control bioquímico y local, y en última instancia, en un beneficio en la supervivencia causa-específica.

Este efecto "dosis-respuesta", ampliamente documentado en los ensayos de intensificación de dosis en el cáncer de próstata, ha resultado evidente en los pacientes considerados de riesgo intermedio y alto¹⁻³, especialmente en los primeros, si bien es cierto que datos procedentes de diversos estudios^{9,10} parecen confirmar también una mejora de la respuesta con el aumento de dosis en los tumores de bajo riesgo.

El hecho de que el adenocarcinoma se comporte como un tumor dosis-dependiente, ha marcado el desarrollo del tratamiento radioterápico en este tipo de patología.

Por lo tanto, la mejora de los resultados en los pacientes con cáncer de próstata localizado se consigue, aumentando la dosis de irradiación a nivel local, lo cual es posible gracias al avance tecnológico¹¹. Las opciones terapéuticas que son capaces de conseguir ese aumento de la dosis local son:

- Radioterapia conformada 3D (RTC-3D) sin intensidad modulada.
- Radioterapia conformada 3D con intensidad modulada (IMRT).
- Radioterapia adaptativa (IGRT).
- Braquiterapia 3D.

Braquiterapia Prostática. Modalidades y efectos

La palabra braquiterapia, etimológicamente significa irradiación a corta distancia, siendo un procedimiento terapéutico que utiliza la irradiación como arma curativa administrada intraprostáticamente, esto permite:

- Depositar dosis muy altas de irradiación
- De forma muy selectiva.

MODALIDADES

La braquiterapia es un tratamiento local donde la irradiación se limita a la próstata, ya que el material radiactivo se coloca en contacto directo con la glándula, por inserción transperineal. De ahí la denominación también de implante intersticial. En función de si la dosis que proporciona el implante es administrada en corto o largo tiempo (minutos o meses) se habla de Alta o Baja Tasa de Dosis.



Figura 1- Semillas de ^{125}I

Hay dos tipos de braquiterapia:

- Braquiterapia con implantes permanentes o de Baja Tasa de Dosis: cuando el material radiactivo se introduce en el interior de la glándula prostática para siempre, no se retirará, aunque la acción terapéutica se ejerza sólo durante un periodo de tiempo limitado. Se utilizan 2 tipos de isótopos para este fin. ^{125}I y ^{103}Pd , que es presentan en forma de semillas, (figuras 1, 2 y 3) que pueden estar sueltas o unidas en tiras de 10 por un hilo de sutura de vicryl. La diferen-

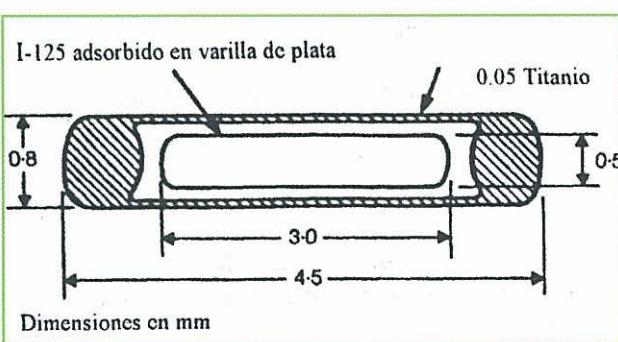


Figura 2- Esquema de una semilla de ^{125}I

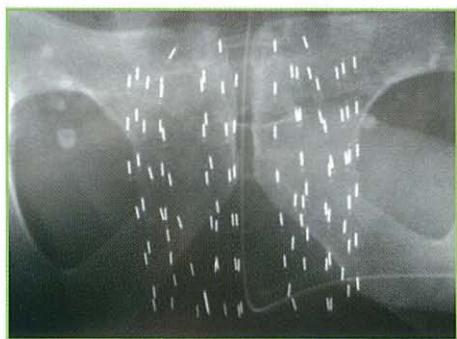


Figura 3- Implante de semillas d^e ¹²⁵I

Tabla 1- Vida media y actividad del ¹²⁵I y ¹⁰³Pd

	Vida media	Actividad	
¹²⁵ I	60 días	10% a los 6 meses	0% al año
¹⁰³ Pd	17 días	10% a los 2 meses	0% a los 6 meses

Ambos isótopos emiten irradiación gamma, de 28 keV de energía para el ¹²⁵I y de 21 keV para el ¹⁰³Pd. La dosis que se administra, es una medida del daño celular que se produce al absorber el tejido vivo esta irradiación gamma, y se mide en Greys (1 Rad = 0.01 Greys(Gy) = 100 Centigreys(cGy)). Ambos isótopos depositan la dosis en un largo periodo de tiempo, de 6 a 12 meses, son considerados de Baja Tasa de Dosis. No hay diferencias, en cuanto a resultados se refiere, entre la utilización de uno u otro isótopo.

- Braquiterapia con implantes temporales o de Alta Tasa de Dosis: no se deposita material radiactivo en el interior de la glándula, sólo se deposita la energía, al permanecer una fuente que produce irradiación dentro de la próstata, siendo retirada cuando esta ha depositada la energía deseada. Se utiliza para este fin el ¹⁹²Ir (figura 4). Se administra dosis altas en pocos minutos, es Alta Tasa de Dosis (HDR).

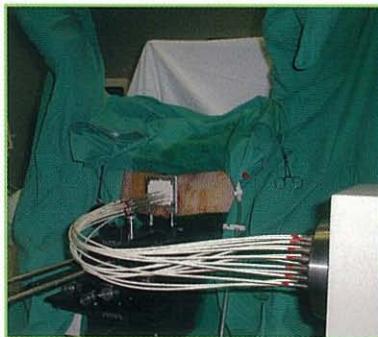


Figura 4- Tratamiento de alta tasa de dosis

En la tabla 2 se pueden ver las dosis empleadas en las diferentes variantes de tratamiento.

Tabla 2- Dosis utilizadas según tratamientos isótopos

Isotopos	Tratamiento único	Rx externa + sobreimpresión
¹²⁵ I	145 Gy	100-110 Gy
¹⁰³ Pd	115-120 Gy	80-90 Gy
¹⁹² Ir	950 Gy x 4	1.150 Gy x 2

EFEKTOS DE LA IRRADIACIÓN

El mecanismo de acción de este tratamiento está basado en que los fotones incidentes a nivel celular procedentes de la fuente radiactiva, producen dos tipos de acciones:

- Acción directa: los fotones son absorbidos por las macromoléculas biológicas como el ADN, ARN, proteínas, enzimas o cualquier otra macromolécula celular; lesionándolas, provocando así la muerte celular.
- Acción indirecta: la irradiación es absorbida por el medio en el que están suspendidas las moléculas (agua), produciéndose disociación de la molécula de agua con la formación de radicales tóxicos para la célula, y por tanto, la muerte celular¹².

En el presente capítulo nos vamos a ocupar exclusivamente de los tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR).

Ventajas de los Tratamientos la Braquiterapia

La braquiterapia de alta tasa de dosis tiene ventajas evidentes frente a otras formas de tratamiento de intención curativa, a saber:

Frente a la irradiación externa

- Es la técnica que permite administrar las mayores dosis de irradiación posibles, las dosis biológicas superan los 13.000 cGy. Recordemos que el tumor prostático es dosis-dependiente.

- La caída de la dosis fuera de la glándula es rápida, por lo que los tejidos de alrededor reciben escasas o nulas dosis de irradiación, y por lo tanto cabe esperar un menor índice de complicaciones.
- Son los tratamientos más conformados y modulados de todos los posibles.
- El tratamiento no está influido por los cambios de posición de la glándula, ocasionados por múltiples factores; gases, residuos fecales en recto, orina en vejiga, movimientos intestinales, ya que la próstata está fija por las agujas en el momento de administración de la irradiación.
- El tratamiento braquiterápico se reduce a un acto quirúrgico único, y no a múltiples actos de tratamiento, más de 8 semanas de tratamiento diario de lunes a viernes, en el caso de la irradiación externa.
- Permite realizar una dosimetría directa a nivel uretral y rectal.
- Permite realizar una protección transperineal de la cara anterior del recto.

Frente a la braquiterapia de baja tasa de dosis

- Mayor seguridad en la conformación y uniformidad de la dosis.
- Tratamiento más corto.
- Potencialmente pueden reducir costos.
- Permiten una completa protección radiológica.
- Permite realizar una dosimetría directa a nivel uretral y rectal.

Indicaciones

En la actualidad seguimos las siguientes indicaciones que son básicamente coincidentes con las aceptadas por la mayoría de instituciones¹³.

CANDIDATO IDEAL PARA BRAQUITERAPIA DE HDR

El candidato idóneo para braquiterapia de alta tasa de dosis es aquel paciente considerado de riesgo intermedio (PSA 11-20 ng/ml o Gleason = 7 o Estadio T2c) o el de alto riesgo (PSA >20 ng/ml o Gleason > 7 o Estadio>T2c o bien presencia de dos criterios de riesgo intermedio), en estos casos la braquiterapia se asocia a irradiación externa con la finalidad de cubrir las cadenas ganglionares y eliminar la posible enfermedad metastásica microscópica que estos pacientes pueden presentar. No deben tener clínica urinaria severa (pacientes con un valor ≤ 19 de la AUA Symptom Score Sheet y una flujome-

tría < 10 de Qmax.). Los pacientes con sintomatología obstructiva que precisan de RTU, es preferible realizarla antes del tratamiento braquiterápico.

Las posibles contraindicaciones de tratamiento se enumeran a continuación²¹.

- Expectativa de vida < 5 años
- Metástasis regionales o a distancia
- Pacientes con RTU previa < 6 meses
- Gran defecto quirúrgico tras RTU
- Contraindicaciones para la anestesia
- Deformidades anatómicas
- Síntomas obstructivos (Vol. Res. >50cc, IPSS >12 y Qmax >10 ml/s)
- Volumen prostático > 60 cc
- Infiltración del esfínter vesical externo

Las opciones de tratamiento con braquiterapia, son diversas como podemos apreciar en la tabla 3; las indicaciones dependerán de las posibilidades y disponibilidad de cada servicio hospitalario.

Tabla 3- Opciones terapeúticas según PSA, Gleason y estadio

	HDR x 4 (no RT. Ext.)	RT. Ext. + HDR x 2	Rx externa + HDR x 2
PSA/ng/ml	<10	10-20	20-40
Gleason	≤6	7	8-10
Estadio	T1c-T2a	T2b-T2c	T3

De forma esquemática, las siguientes indicaciones están avaladas por resultados a largo plazo y son las que seguimos en nuestro centro:

- Pacientes de bajo riesgo (PSA ≤ 10 ng/ml y Gleason ≤ 6 y estadio ≤ T2c). Braquiterapia exclusiva (monoterapia).
- Pacientes de riesgo intermedio (PSA 10-20 ng/ml, o Gleason 7 o estadio T2c). Radioterapia externa + alta tasa de dosis (HDR), dos aplicaciones de 1150 cGy cada una de ellas.
- Pacientes de alto riesgo (PSA >20 y ≤ 50 ng/ml o Gleason > 7 o estadio T3 o bien dos criterios de riesgo intermedio). Radioterapia externa + alta tasa de dosis (HDR), dos aplicaciones de 1150 cGy cada una de ellas.

La diferencia entre los dos últimos grupos señalados, en cuanto tratamiento se refiere, estriba a veces, en el tamaño de los campos de irradiación externa que se utilizan. Conforme aumentan los factores de riesgo, aumentamos la agresividad terapéutica, en el conocimiento de que ello implica más carga tumoral a nivel prostático, con mayor probabilidad de afectación periprostática y mayor índice de afectación ganglionar. Otras posibles opciones terapéuticas se especifican en el siguiente apartado.

TRATAMIENTO HORMONAL

El estudio aleatorio prospectivo de la EORTC, que comparó radioterapia externa a dosis convencionales más Goserelina, puso de manifiesto una mejora en el control local y la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado¹⁴.

Está pendiente de determinarse si la asociación de tratamiento hormonal a altas dosis de radiación contribuye al control locorregional y mejora la supervivencia libre de enfermedad. En la actualidad tenemos un ensayo abierto en esta línea.

Técnica

La braquiterapia prostática debería llevarse a cabo por grupos entrenados y que realicen un mínimo de intervenciones mensuales¹⁵. Según el tipo de braquiterapia que se lleve a cabo, la técnica difiere. Nuestro grupo ha optado por las técnicas en tiempo real, que son las que permiten conseguir un mejor control de las dosis a administrar, con mayor precisión y homogeneidad de las dosis, lo cual se traduce en un mejor control local de la enfermedad y menor número de complicaciones^{16,17}.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO Y TÉCNICA

El tratamiento seguido en nuestro centro en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata está basado en estudios radiobiológicos² y consiste en una combinación de radiación externa y braquiterapia de HDR intercalada durante el tratamiento de radioterapia externa para el grupo de riesgo intermedio y alto, según esquema de la tabla 4.

El tratamiento de braquiterapia debe realizarse en un radioquirófano

y precisa de raquianestesia intradural para su realización. Se trata de un tratamiento ambulatorio ya que el paciente permanecerá ingresado durante 6-8 h, que es el tiempo que tarda en desaparecer los efectos de la anestesia . Tras el alta el paciente se incorpora a la vida habitual continuando al día siguiente con la irradiación externa.

Tabla 4. Esquema de tratamiento

Semanas	Rt. Externa	Braquiterapia
1 ^a semana	2 Gy/día x 4 días	1 ^a HDR - 5ºdía (1150 cGy)
2 ^a semana	2 Gy/día x 5 días	No
3 ^a semana	2 Gy/día x 4 días	1 ^a HDR-15ºdía (1150 cGy)
4 ^a semana	2 Gy/día x 5 días	No
5 ^a semana	2 Gy/día x 5 días	No
Dosis total	46 Gy/23 sesiones	2.300cGy/2 sesiones

HDR: Alta Tasa de Dosis (braquiterapia)

Durante el tiempo quirúrgico al paciente se le coloca en posición de litotomía con las piernas flexionadas para conseguir una buena exposición de la zona perineal, a continuación dicha zona es esterilizada separándola del resto por paños estériles (figura 5). Se coloca una sonda urinaria intravesical tipo Foley y la vejiga se distiende con 100 cc de suero fisiológico.

El paso siguiente consiste en la colocación del ajustador de pasos al que se le incorpora un template constituido por 13 columnas y 11 filas de orificios espaciados por intervalos de 6 mm. La misión del ajustador de pasos es la de servir de *carrier* a la sonda eco-gráfica, permitiendo



Figura 5- Posicionamiento del paciente en quirófano

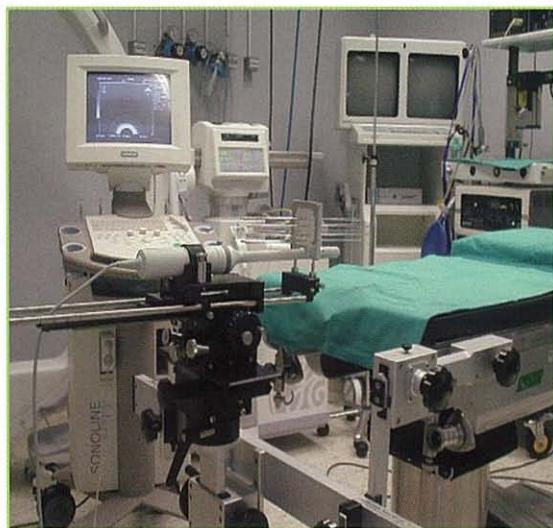


Figura 6- Material para HDR

unos movimientos precisos en cualquier posición espacial (figura 6). La sonda ecográfica se cubre en su porción distal por un condón relleno de lubricante ecográfico, ésta se fija al ajustador de pasos e introduce en el recto. El template se sitúa aproximadamente a 1 cm del periné. La sonda ecográfica es biplanar de 7,5 MHz. La sonda se manipula hasta conseguir la mejor imagen ecográfica prostática posible evitando que comprima la cara posterior de

la próstata. A continuación se procede a identificar la base, el ápex y el corte que representa la mayor sección prostática que son los planos necesarios para una correcta optimización de tratamiento. La diferencia de profundidad entre el plano de la base y la del ápex determina la longitud activa a tratar.

Posteriormente se identifica ecográficamente el corte de mayor sección prostática, llamado plano de referencia, se visualiza uretra y recto y se procede a colocar las agujas siguiendo el esquema de un implante periférico (75-80% de las agujas son colocadas en la parte periférica de la próstata). El número de agujas puede calcularse de forma aproximada siguiendo la tabla 5.

Tabla 5. Número de agujas centrales

Área prostática	Nº de agujas
< 300mm	0
301-800mm	2
801-1.500mm	4
>1.500mm	5

Álvaro Martínez. William Beaumont Hospital. Michigan

Una vez que todas las agujas son posicionadas en el plano de referencia, se busca la base y se llevan las agujas a dicho nivel haciendo uso tanto del plano transversal como sagital del ecógrafo. Hay que tener en cuenta que los 12 mm iniciales de la aguja son inactivos, por lo que ésta parte debe sobrepasar el plano de la base para que la dosis a dicho nivel sea la adecuada.

El volumen que tratamos en nuestros pacientes corresponde a la próstata más 5 mm periprostáticos y las zonas mediales de ambas vesículas seminales. Una vez colocadas todas las agujas en la posición deseada, estas son fijadas en el templete (figura 7). Se procede a continuación a la realización de una cistoscopia flexible que nos permite asegurar el posicionamiento correcto de las agujas o en caso contrario proceder a los cambios oportunos para conseguirlo.

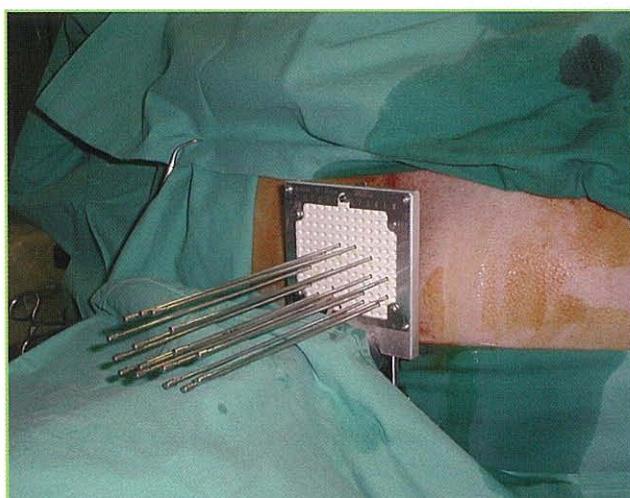


Figura 7- Implante y significación en el templete



Figura 8- Planificador con el contorno de cada estructura

A continuación y con todas las agujas ya colocadas en la posición adecuada se realizan cortes ecográficos de la próstata de la base al apex, cada 5 mm, con identificación en cada uno de ellos de la uretra; los cortes se transfieren al planificador en donde se procede a dibujar el contorno prostático, la uretra y el recto en cada uno de ellos (figura 8).

Se identifican todas y cada una de las agujas en su posición inicial (base) y final (áplex) para que el planificador las coloque longitudinalmente en la posición real que ocupan. Se normalizan las dosis a uretra para que en esta no se sobrepase la dosis máxima planificada y se realiza una optimización manual para conseguir que la dosis planificada (1150 cGy) cubra completamente la próstata y se respeten las dosis tolerables a nivel de recto y uretra (dosis uretral que no sobrepase el 100% de la dosis total administrada y que el punto de máxima dosis a nivel rectal sea inferior a la dosis máxima administrada).

El V100 lo situamos al menos en el 95%, el V150 será de $15\% \pm 5\%$, V200 de $5\% \pm 5\%$ y la D90 deberá superar la dosis total administrada (figura 9).

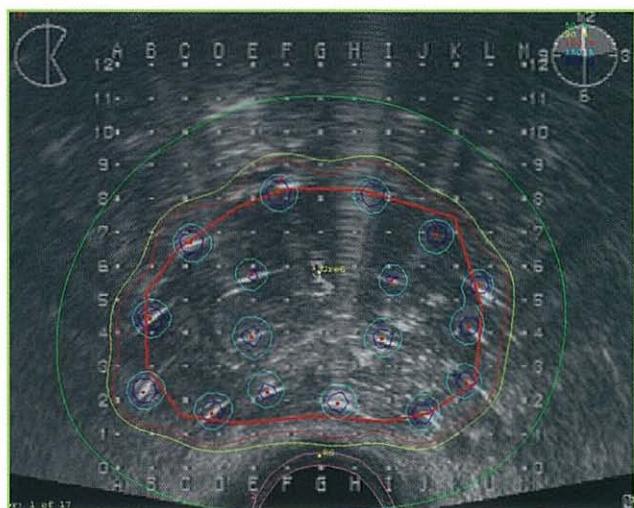


Figura 9- Curvas de Isodosis

Una vez que consideramos que la dosis que queremos administrar a nivel del tumor y de las estructuras sanas de alrededor es la deseada, finalizamos el proceso con la unión de las agujas a los *transfer*, los cuales a su vez se unirán al robot portador de la fuente de ^{192}Ir que será el que administre la dosis que hemos planificado en cada una de las agujas insertadas (figura 10). El tiempo total del proceso de administración de dosis oscila entre 8-10 minutos.

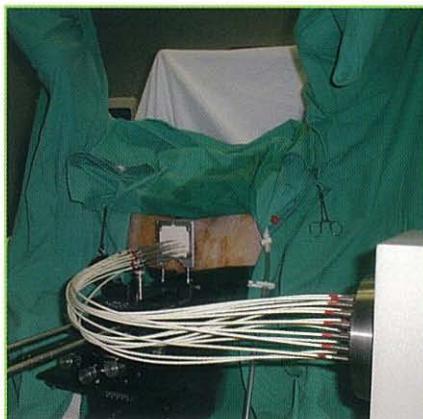


Figura 10- Carga de fuente de ^{192}Ir

Es importante destacar que el proceso se realiza en tiempo real, lo que significa que el paciente durante todo el procedimiento ha permanecido en la misma posición dentro del radioquirófano sin movilizaciones, habiendo realizado la planificación sobre imágenes tomadas de la pró-

tata del paciente en ese preciso momento (sin cambios de posición). Se hacen determinaciones directas de dosis a nivel uretral y rectal con dosímetros de termoluminiscencia (TLD) de cara a comprobar las posibles diferencias existentes entre la dosis registradas por los TLD y las proporcionadas por el planificador, observando coincidencia en los datos. Dicho tratamiento nos permite realizar una protección rectal transperineal con la idea de disminuir la irradiación a nivel del recto.

Finalizada la administración de la dosis prescrita se procede a retirar el templete y las agujas, se hace hemostasia local y el paciente pasa a su habitación hasta la recuperación de la raquianestesia. El tiempo total de la intervención es de 90 minutos. La sonda urinaria se retira tras la recuperación de la anestesia (6-8 h después de la intervención) y una vez que el paciente efectúa la primera micción tras la retirada de la sonda, es dado de alta. La medicación antibiótica sólamente la utilizamos durante la inducción anestésica en dosis única endovenosa (200 mg de Ciprofloxacino), también utilizamos una dosis única de corticoides tras la fase de inserción de las agujas.

Otros esquemas de tratamiento posibles en las tablas de 6 a 10.

Tabla 6

RTE	D. FRACC	D. TOTAL			
PELVIS MAYOR	1.8 Gy	50.4 Gy			
PROST + VESS	1.8 Gy	50.4 Gy			
HDR					
IMPLANTES	FRACC/IMPL	D FRACC	D TOTAL	D RECTO	D URETRA
1	2	9 Gy	18 Gy	<90%	130%

Tabla 7

RTE	D. FRACC	D. TOTAL		
PELVIS MENOR	2.00 Gy	46 Gy		PARTIN GANGLIOS >15%
PROST + VESS	2.00 Gy	60 Gy		
HDR				
IMPLANTES	FRACC/IMPL	D FRACC	D TOTAL	D RECTO
1	1	9 Gy	9 Gy	2cc <80% 2% <125%

Tabla 8

RTE	D. FRACC	D. TOTAL			
PELVIS MENOR	1.8 Gy	45 Gy	ROACH GANGLIOS >15%		
PROST + VESS	1.8 Gy	54 Gy			
PRÓSTATA	1.8 Gy	66 Gy			
HDR					
IMPLANTES	FRACC/IMPL	D FRACC	D TOTAL	D RECTO	D URETRA
1	2	4.5 Gy	9 Gy	<120%	<130%

Tabla 9

RTE	D. FRACC	D. TOTAL			
PELVIS MENOR	1.8 Gy	45 Gy	ROACH GANGLIOS >15%		
PROST + VESS	1.8 Gy	54 Gy			
PRÓSTATA	1.8 Gy	66 Gy			
HDR					
IMPLANTES	FRACC/IMPL	D FRACC	D TOTAL	D RECTO	D URETRA
1	2	4.5 Gy	9 Gy	<120%	<130%

Tabla 10

RTE	D. FRACC	D. TOTAL			
PELVIS MENOR	1.8 Gy	46 Gy	OCASIONALMENTE		
PROST + VESS	1.8 Gy	46 Gy			
HDR					
IMPLANTES	FRACC/IMPL	D FRACC	D TOTAL	D RECTO	D URETRA
1	2	10 Gy	20 Gy	75%	125%

Resultados

Los tratamientos de radioterapia que incluyen la braquiterapia como tratamiento único o bien asociado a RTE en los casos en que se quiera tratar las cadenas ganglionares, representan una opción terapéutica excelente por los buenos resultados obtenidos a largo plazo y por la escasez de complicaciones en el tratamiento del tumor prostático.

BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS CON ^{192}Ir

Es el tratamiento más conformado, modulado y preciso del que disponemos en la actualidad, lo cual hace que sea la opción terapéutica que nos permite administrar las mayores dosis de irradiación a nivel tumoral, que a su vez se traduce en los mejores resultados publicados con las menores complicaciones. La enfermedad agresiva local y la localmente avanzada se benefician especialmente de estas dosis elevadas de irradiación.

La braquiterapia moderna consigue excelentes resultados de control tumoral a largo plazo (10 años) como ponen de manifiesto los últimos estudios publicados¹⁸⁻²⁵ tanto por grupos americanos como europeos.

De hecho los pacientes catalogados de riesgo intermedio y alto, presentan un control bioquímico de 82% a los 10 años con una supervivencia libre de fallo clínico del 85% al mismo tiempo y una supervivencia causa-específica del 93%^{18, 23, 24}. La supervivencia libre de metástasis a 10 años para los pacientes con un tumor Gleason 7 sometidos a cirugía radical es de 58% frente al 92% en los pacientes que recibieron tratamiento con braquiterapia HDR. Los pacientes con tumor etiquetado anatomiopatológicamente de Gleason 8-10 que fueron tratados con cirugía presentaron una supervivencia libre de metástasis a 10 años del 51% frente al 87% de los pacientes sometidos a tratamiento con braquiterapia de HDR.

En la tabla 11 podemos observar la supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 años entre los pacientes sometidos a tratamiento de intención radical con braquiterapia de HDR frente a los que recibieron tratamiento con irradiación externa conformada con IMRT²⁶.

Tabla 11- Supervivencia libre de fallo bioquímico de 5 años según centros

WBH HDR vs IMRT MSKCC 5 años PSA RFS		
Risk factors = PSA\geq10, \geqT3, or GS 7-10		
	MSKCC	WBH
Intermediate	51% (n=118)	75% (n=227)
High	29% (n=123)	62% (n=173)

WBH: WILLIAM BEAUMONT HOSPITAL
MSKCC: MEMORIAL SLOAN KETTERING

Nuestra propia casuística está constituida por un total de 330 pacientes tratados con braquiterapia de HDR asociada a radioterapia externa como tratamiento único radical con intención curativa en tumores prostáticos de riesgo intermedio y alto.

El análisis de resultados se ha realizado sobre 135 pacientes etiquetados de alto riesgo con un seguimiento mínimo de 25 meses, siendo el seguimiento medio de 44 meses (25-92 meses).

La edad media del grupo fue de 67 años con un rango (49-78 años). Todos los pacientes al diagnóstico fueron estadificados alto riesgo ($\text{PSA} > 20 \text{ ng/ml}$ ó Gleason > 7 o Estadio $> \text{T2c}$ o bien presentaron dos criterios de riesgo intermedio: $\text{PSA } 11-20 \text{ ng/ml}$ o Gleason = 7 o estadio T2c). La media del PSA antes del implante fue de 19.35ng/ml (3,4-49,7 ng/ml).

Se consideró fallo bioquímico cuando los pacientes cumplieron los criterios marcados por la ASTRO. A los 8 años el control bioquímico de la enfermedad fue de $84\% \pm 3\%$, y el control local del $96\% \pm 3\%$. La supervivencia global al mismo tiempo fue del $91\% \pm 2\%$, la supervivencia libre de enfermedad del $89\% \pm 3\%^{27}$ (tabla 12).

Tabla 12- Resultados de BQT con HDR a 7 años

ANÁLISIS	RESULTADOS PROPIOS A 7 AÑOS
Control bioquímico	84% \pm 3%
Control local	96% \pm 3%
Supervivencia libre de enfermedad	89% \pm 3%

Resultados similares publicados por diferentes autores en diferentes instituciones, Martínez en Michigan, Linares en Nueva Orleáns, Mate en Seattle, Kovács y Galalae en Alemania y Borghede en Suecia dan credibilidad al tratamiento y la posibilidad de reproducibilidad en otros posibles centros^{18,22,24,25}.

Complicaciones

Las molestias agudas, en los pacientes que presentan clínica y se les ha administrado alta tasa de dosis, es semejante a las descritas para aquellos pacientes a los que se les realizó un implante permanente de semillas de ^{125}I , es decir, presentan un cuadro irritativo-obstructivo de mayor o menor grado, la diferencia estriba en que en el caso que nos ocupa, los síntomas suelen ser más cortos en el tiempo¹⁸.

El estudio alemán con seguimiento a 8 años refiere un 2-3% de cistitis grado III y 4-10% de proctitis, de acuerdo con la escala de RTOG/EORTC. No hubo grado IV de complicaciones, ni digestivas, ni urinarias (tabla 13). Otros grupos^{19,20, 21,28} han publicado complicaciones semejantes.

En nuestra casuística ningún paciente tuvo complicaciones en el postoperatorio inmediato, no se ha presentado hasta la actualidad ningún cuadro de retención urinaria (retenciones 0%). Las complicaciones tanto urológicas como digestivas agudas en el grupo de pacientes que las presentaron fueron sólo de grado 1 y 2 de la RTOG.

Tabla 13- Toxicidades RTOG/EORTC a nivel G-I y urinario

KÓVACS KIEL UNIVERSITY. ALEMANIA		
RTOG / EORTC		
	GASTROINTESTINALES	GENITOURINARIAS
GRADO 1	9.72%	12.5%
GRADO 2	6.94%	4.16%
GRADO 3	4.10%	2.08%
GRADO 4	0%	0%
GRADO 5	0%	0%

Hasta la actualidad no hay registrados de forma crónica cuadros de estenosis uretrales, ni incontinencias urinarias, tampoco ha sido necesario practicar a ninguno de nuestros pacientes RTU desobstructiva. La preservación de la función eréctil evaluada a los 2 años fue del 73% en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento hormonal²⁷.

En un estudio reciente²⁸ en el que se analizan las complicaciones secundarias a prostatectomía radical frente a los pacientes tratados con alta tasa de dosis, se concluye, que las alteraciones urinarias y la afectación de la función eréctil, son menores en los pacientes tratados con alta tasa de dosis, lo que condiciona una mejor calidad de vida.

Conclusiones

En tumores prostáticos de riesgo intermedio y alto, los tratamientos con braquiterapia de alta tasa de dosis, consigue los mejores resultados de control bioquímico de la enfermedad a largo plazo con el menor índice de complicaciones.

La braquiterapia es por lo tanto una opción terapéutica en este tipo de tumores que debe de ser valorada y ofertada a los pacientes, dentro de grupos multidisciplinarios de tratamiento.

Bibliografía

1. Pérez CA, Pilepich MV, Zaunuska F. *Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate.* Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. 1986;12:523-531.
2. Hanks GE, Martz JH, Diamond IJ. *The effect of dose on local control of prostate cancer.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988;15:1299-1305.
3. Pollack A, Zagars G, Smith LG, et al. *Preliminary Results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer.* J Clin Oncol 2000;23:3904-3911.
4. Hanks GE, Hanlon AL Schultheiss TE, et al. *Dose escalation with 3D conformal treatment five years outcomes, treatment optimization, and future directions.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41: 501-510.
5. Hanks GE, Hanlon AL Pinover WH, et al. *Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:823-832.
6. P.J. Prada, A. Alonso, Canteli M y cols. *Resultados del tratamiento con radioterapia externa en el cáncer de próstata.* Arch. Esp. de Urol. 51, 9: 890-896, 1998.
7. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombarda D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. *High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer.* J Urol 2001; 166(3):876-81.
8. Zelefsky MJ, Leibel S, Gaudin PB, et al. *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41 :491-500.
9. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Hunt M, Burman CM, Mageras GS, Chui CS, Jackson A, Amols HI, Ling CC. *Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer.* Semin Oncol. 2003; 30(5):596-615.
10. Kupelian PA, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski T, Pisansky T, Sandler H, Shipley W. *Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995 (Abstr).* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 57 (2 Suppl):S271-S272.
11. P.J. Prada, Canteli M, Alonso R y cols. *Resultados de la braquiterapia en el Cáncer de próstata.* Arch. Esp. de Urol. 52, 1: 32-39, 1999.

- 12.** Latorre Travis. E. *Radiobiología Médica*. ED. AC, Madrid, 1979.
- 13.** Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Durloo I K, Rosette J, Bertermann H. *GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer*. Radiotherapy and Oncology. 74:137-148, 2005.
- 14.** Bolla M, Gonzalez D, Narde P, et al. *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin*. M. Ingl. J. Med. 1997;337:295-300.
- 15.** Subir N, Lay P, Ciezki, Robert Cormack, et al. *Intraoperative planning and evaluation of permanente prostate brachytherapy: Report of the American Brachytherapy Society*. Int. J. Radiation Oncol y Biol. Phys 2001;51:1422-1430.
- 16.** Battermann JJ, Van Es CA. *The learning curve in prostate seed implantation*. Cancer/radiother 2000; 4 (1):119-122.
- 17.** Prada PJ, Juan G, Hevia M, Abascal JM, Abascal R. *Técnica de planificación intraoperatoria en braquiterapia prostática con implantes permanentes de 125I ó 103Pd*. Arch. Esp. Urol. 2002; 55:1217-1224.
- 18.** Martínez A, González J, Spencer W, et al. *Conformal High dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors*. Journal of Urology. 2003, 169:974-980.
- 19.** Martinez A, Gonzalez I, Stromberg J, et al. *Conformal prostate brachytherapy: initial experience of phase I/II dose-escalating trial*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1995;35:1019-1027.
- 20.** Stromberg J, Martinez A, et al. Ultrasound-Guided. *High dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1995;33:161-171.
- 21.** Gustafson GS, Grills I, Huang R, Mitchell C, Martinez A. *Interstitial brachytherapy for early stage prostate cancer: reduced toxicity with high-dose rate brachytherapy monotherapy compared to permanent palladium seed implants*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002; 54:No. 2 supplement.
- 22.** Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. *High dose-rate afterloading 192iridium prostate brachytherapy: feasibility report*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998; 41 (3):525-533.
- 23.** Galalae R, Kovacs G, Martinez A, Mate T. *Long-term outcome by risks factors using conformal High Dose Rate (HDR) boost prostate cancer*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002; 54 No. 2 supplement.

- 24.** Galalae RM, Kovács G, Schultze J et al. *Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic Lymphatics and local dose escalation using High-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer.* Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2002;52:81-90.
- 25.** Borghede G, Hedelin H, Holmäng S, et al. *Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma.* Radiotherapy & Oncology 1997; 44:237-244.
- 26.** Martinez A. Comunicación personal. *Curso teórico práctico de braquiterapia de alta tasa de dosis.* Hospital Meixoeiro. Vigo 2006.
- 27.** Prada PJ, De La Rua A, Hevia M, et al. *High Dose Brachytherapy (Real Time) in Patients with Intermediate or High Risk Prostate Cancer: Technical Description and Preliminary Experience.* Clinical & Translational Oncology. 7 (9):389-397, 2005.
- 28.** Jo Y, Junich H, Tomohiro F, Yoshinari I, Masato F. *Radical prostatectomy vs high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: effects on health-related quality of life.* BJU Int. 96 (1): 43-47, 2005.

capítulo 13

Radioterapia Externa

Jorge Pastor Peidro - José López Torrecilla
Servicio de Oncología Radioterápica. ERESA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Francisco Javier Serrano Andreu
Servicio de Oncología Radioterápica
CLÍNICA LA LUZ- MADRID

CONTENIDO

Tipos de radioterapia externa • Escalada de dosis con radioterapia externa • Recomendaciones para radioterapia tridimensional (RTC-3D/IMRT)

La radioterapia externa con intención radical es un tratamiento eficaz en los tumores de próstata localmente avanzados y una alternativa a la cirugía en los tumores intracapsulares. Comenzó su aplicación en los años 70, utilizando técnicas subóptimas, mediante campos anteroposteriores y posteroanteriores, basándose principalmente en referencias óseas. Estas técnicas han ido evolucionando, tanto en la definición de los volúmenes a tratar, empleando en la actualidad de forma rutinaria la TAC asistida en ocasiones por la RMM, como en el cálculo dosimétrico, empleando además aceleradores lineales controlados por ordenador que permiten la administración de tratamientos complejos y precisos, pudiendo incluso liberar haces de intensidad no uniforme.

Toda esta evolución ha permitido reducir significativamente la toxicidad de los tratamientos y escalar la dosis, que como se verá más adelante, ha tenido una influencia significativa en los resultados de control y supervivencia.

Tipos de Radioterapia Externa

La radioterapia externa (RTE) ha tenido en los últimos 30 años una rápida evolución, aumentando tanto la precisión como la seguridad. De la RT-2D o convencional se pasó en la década de los 80-90 a la Radioterapia Conformada Tridimensional (RTC-3D) y esta última evolucionó en los 90 a la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT). En la actualidad, los sistemas de verificación del tratamiento diario están llevándonos a la implantación de la Radioterapia Guiada por la Imagen (IGRT), que puede conducirnos a cambiar el paradigma del fraccionamiento habitual.

En este apartado comentaremos las 3 primeras etapas, haciendo hincapié en la RTC-3D y en la IMRT. La IGRT será tratada en otro capítulo de este libro.

RADIOTERAPIA EXTERNA CONVENCIONAL O EN 2 DIMENSIONES (RT-2D)

En la década de los 70 comenzó a utilizarse esta técnica en el tratamiento de tumores de próstata. El diseño de los campos de tratamiento se basaba en referencias óseas y en la posición de la vejiga y el recto, visualizados estos últimos mediante contrastes radiográficos. Habitualmente se planificaban campos con un tamaño predefinido (p.ej. 6 x 6 cm para tratar la próstata, 8 x 8 cm para tratar la próstata y las vesículas y 15 x 15 cm cuando se pretendía tratar los ganglios linfáticos pélvicos), utilizando 2 incidencias (anteroposterior y posteroanterior) inicialmente, que con el tiempo se ampliaron a 4, según la técnica en caja. Con este tipo de radioterapia puede alcanzarse una dosis máxima de 70 Gy, ya que por encima de ella la probabilidad de toxicidad crónica es inaceptable.

Pero además de la limitación de la dosis por la toxicidad, esta técnica tiene otra limitación clara y es que carece de una precisión suficiente para asegurar que el volumen prostático que se desea tratar esté completamente incluido dentro de la dosis prescrita. Esto se pudo comprobar cuando apareció la planificación tridimensional con la TAC. Ten Haken y col.¹ llevaron a cabo un estudio comparativo en un grupo de pacientes planificados mediante técnica 2D a los que luego repetían la planificación con la TAC, observando que una proporción significativa del volumen blanco quedaba infradosificado y que el volumen de tejido sano expuestos a altas dosis era superior.

En un intento por reducir las áreas de infradosificación se ampliaron los márgenes del volumen blanco, pero ello supuso un aumento en la toxicidad rectal y vesical, ya que se incrementaron los volúmenes irradiados de los órganos de riesgo. Estas limitaciones se resolvieron, en gran parte, con la evolución tecnológica y la aparición de la RTC-3D.

RADIOTERAPIA EXTERNA CONFORMADA TRIDIMENSIONAL (RTC-3D)

En esta técnica, a diferencia de la anterior, la planificación se basa en la información tridimensional de la anatomía del paciente obtenida

mediante TAC y en ocasiones con asistencia de RMM. Sobre esta TAC, se delimitan las estructuras a tratar (GTVs, CTVs y PTVs), así como los órganos de riesgo. Posteriormente, se diseñan los diferentes campos de tratamiento, los cuales tendrán formas irregulares que podrán delimitarse mediante bloques de cerrobend o colimadores multiláminas, a los volúmenes blancos, permitiendo una mayor conformación. Esto permite proteger órganos de riesgo reduciendo la toxicidad y consecuentemente permitiendo incrementar la dosis al PTV.

RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

Es una evolución de la RTC-3D lograda por la aparición de nuevos algoritmos de cálculo, que permiten una mayor precisión y optimización del plan de tratamiento, consiguiendo generar distribuciones de isodosis que se ajustan mejor al PTV, excluyendo al máximo los órganos de riesgo. Esto se logra mediante el empleo de haces de radiación de fluencia no-homogénea.

Para lograr este objetivo es preciso todo un proceso que comienza con la simulación virtual mediante TAC y continua con la utilización de sistemas de planificación tridimensional. Requiere además, una precisión en la recolocación diaria del paciente, junto con aceleradores lineales dotados de colimadores multiláminas computarizados, capaces de administrar de forma secuencial y precisa los diferentes segmentos de un tratamiento, de tal manera, que la dosis calculada en el planificador, sea la misma que la liberada por el acelerador.

Mediante este avance se reduce aun más la dosis en los órganos de riesgo, lográndose una disminución en la toxicidad tardía.

Escalada de Dosis con Radioterapia Externa

La radioterapia externa viene utilizándose durante las últimas tres décadas en el tratamiento de los tumores de próstata, esto permite tener resultados a largo plazo, aunque las técnicas utilizadas inicialmente (RT-2D) empleaban dosis bajas. Con ellas el control local a 10 años, evaluado clínicamente (sin considerar datos de PSA), es en T1b-T2 del 85 -96% y en T3 a T4 del 58-65%, siendo los resultados en los pacientes T1b-T2

comparables a los obtenidos con la prostatectomía.

Pero estos datos de control clínico de la enfermedad se vieron modificados con la introducción del PSA, como método de evaluación de respuesta a los tratamientos con RTE. Diversos estudios han mostrado que el control de la enfermedad en los estadios localizados (T1-T2) no era tan bueno cuando se tiene en cuenta el PSA:

- Zietman y col. obtuvieron una tasa de fracaso bioquímico a 4 años de 35% en pacientes con PSA previo al tratamiento ≤ 15 ng/ml y del 94% en pacientes con PSA mayor.¹
- Otros autores obtienen una supervivencia libre de recaída bioquímica (SLRBQ) a 10 o más años de 65-80% en T1-T2^{1,2}. Y una tasa de recaída local comprobada con biopsia en pacientes T1-T3 tratados con ≤ 70 Gy de 19-65%^{1,3}.

Todos estos datos indican que la radioterapia convencional no es capaz de erradicar una proporción importante de cánceres de próstata localizados. Esto tiene aparentemente dos explicaciones. Por un lado, como hemos señalado previamente, la localización del tumor y la planificación del tratamiento con técnicas convencionales (RT-2D) tienen una precisión insuficiente para asegurar que todo el volumen blanco prostático esté totalmente incluido dentro de la dosis prescrita y por otro, debido a que los tumores de próstata presentan clones o subpoblaciones celulares que son resistentes a las dosis tradicionales de 65-70 Gy^{1,3}.

Datos de diferentes estudios indican que tanto el control local como la SLRBQ se ven claramente mejoradas con la escalada de dosis^{2,4}, pero la limitación que nos encontramos con la RT-2D es que la toxicidad vesical y sobre todo rectal, es muy elevada e inaceptables cuando se sobrepasan los 70 Gy.

Por consiguiente, para administrar dosis altas, se requiere de una técnica que sea capaz de administrar la dosis prescrita de una forma precisa al volumen blanco prostático, y que reduzca de forma significativa el volumen de tejido sano expuesto a dosis altas, de esta forma podremos escalar la dosis sin incrementar la toxicidad. Esto ha sido posible gracias a la radioterapia conformada tridimensional (RTC-

3D) y a la radioterapia con intensidad modulada (IMRT).

RESULTADOS

Toxicidad

La mayoría de datos publicados sobre escalada de dosis se han realizado mediante RTC-3D. Entre los primeros publicados destacar a Zelefsky y col.^{3,5} que llevaron a cabo un estudio en fase I con 743 pacientes, iniciando la escalada de dosis en 64.8 Gy hasta alcanzar los 81 Gy, con intervalos cada 5.4 Gy. La probabilidad de toxicidad grado 2 a los 5 años mostró diferencias significativas, dependiendo de la dosis total administrada, tanto en toxicidad gastrointestinal (≤ 70.2 Gy: 6%; ≥ 75.6 Gy: 17%) como en urinaria (≤ 70.2 Gy: 8%; ≥ 75.6 Gy: 13%). La toxicidad grado 3-4 fue inferior al 1%. Aunque el uso de altas dosis incrementa la toxicidad, ésta todavía sigue siendo muy inferior a la que se tiene con técnicas convencionales-2D incluso con dosis inferiores.

En un segundo estudio compararon 50 pacientes tratados con 75.6 Gy frente a 46 con 81 Gy. En ambos grupos la dosis rectal limitante fue similar ($V75.6Gy \leq 30\%$), no existiendo diferencias significativas en cuanto a la toxicidad rectal o urinaria.

Los resultados de estos estudios prospectivos han sido afianzados con la publicación, hasta el momento, de cuatro estudios aleatorios de escalada de dosis cuyos resultados, en cuanto a toxicidad, referimos a continuación:

- Shipley y col. (1995)^{6,7}: Trataron 202 pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4) con técnica convencional-2D hasta 50,4 Gy, posteriormente fueron aleatorizados en 2 brazos, uno con sobreimpresión con fotones hasta una dosis total 67,2 Gy (16.8 Gy) y el otro cuya sobreimpresión se realizó con protones hasta 75.6 Gy (25,2 Gy). La toxicidad rectal (sangrado) fue significativamente superior en el brazo de alta dosis (32% vs. 12% p=0.002). El resto de toxicidades no mostraron diferencias significativas entre ambos brazos.
- Pollack y col. (2002)⁸: En su estudio tratan 305 pacientes T1-T3. Todos los pacientes reciben hasta 46 Gy con técnica convencional-2D (técnica en caja) y posteriormente se realiza una reducción de volumen hasta alcanzar 70 Gy. En el brazo experimental, además se añadió una sobreimpresión 8 Gy (total 78 Gy) administrados mediante 6

campos conformados. La toxicidad rectal crónica se incrementó de manera significativa en los pacientes con dosis altas (grado ≥ 2 : 26% vs. 12% $p=0.006$) mientras que no se detectaron diferencias significativas en la urinarias (tabla 1).

Tabla 1- Toxicidad rectal y urinaria, según criterios RTOG

		G0	G1	G2	G3	p
Rectal	70 Gy	53%	36%	11%	1%	0,006 -
	78 Gy	46%	28%	19%	7%	
Urinaria	70 Gy	72%	20%	7%	1%	ns
	78 Gy	66%	22%	10%	3%	

■ Zietman y col. (2005)⁴: Analizaron 393 pacientes tratados con RTC-3D hasta 50.4 Gy con posterior sobreimpresión con protones hasta 70.2 Gy (19.8 Gy) en un brazo y en el otro hasta 79.2 Gy (28.8 Gy). En la toxicidad urinaria, tanto aguda como crónica, no se detectaron diferencias significativas, mientras que en la toxicidad rectal únicamente se detectó un incremento significativo en la toxicidad grado 2, en el brazo de alta dosis, tanto en la aguda (41% vs. 57% $p=0.004$) como en la crónica (8% vs. 17% $p=0.005$) (tabla 2).

Tabla 2- Toxicidad, según criterios RTOG

		Aguda		Crónica	
		Gastro-intest.	Urinaria	Gastro-intest.	Urinaria
G1	70.2 Gy	31%	40%	36%	43%
	79.2 Gy	25%	35%	43%	43%
G2	70.2 Gy	41%*	42%	8%**	18%
	79.2 Gy	57%*	49%	17%**	20%
$\geq G3$	70.2 Gy	1%	1%	1%	1%
	79.2 Gy	0%	2%	1%	2%

* $p=0.004$ ** $p=0.005$

■ Peeters y col. (2006)⁹: Trataron 669 pacientes con RTC-3D alcanzando en un grupo 68 Gy y en el otro 78 Gy (sobreimpresión de 10 Gy) utilizando RTC-3D aunque en 41 casos emplearon

IMRT. La toxicidad aguda no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de dosis, tanto en la gastrointestinal como en la genitourinaria (tabla 3).

Tabla 3- Toxicidad aguda según criterios RTOG/EORTC

Toxicidad aguda	Gastrointestinal	Génitourinario	p
≥G2	68 Gy	41%	ns
	78 Gy	47%	
≥G3	68 Gy	6%	ns
	78 Gy	4%	

En cuanto a la toxicidad crónica gastrointestinal y genitourinaria, en general existió un ligero incremento, no significativo, en el brazo de alta dosis. Únicamente se apreciaron diferencias significativas cuando se evaluó: la incidencia de rectorragias que requieren transfusión o láser (0.75% vs. 2.7% p=0.007) y la nicturia (p=0.05) (tabla 4).

Tabla 4- Toxicidad crónica según criterios RTOG/EORTC.
Incidencia acumulada a 3 años

Toxicidad crónica	Gastrointestinal	Génitourinario	p
≥G2	68 Gy	23.2%	ns
	78 Gy	29.7%	
≥G3	68 Gy	2.3%	ns
	78 Gy	4.7%	

La introducción de la IMRT, en la práctica de la radioterapia, ha puesto de manifiesto una reducción en la toxicidad, a pesar del incremento de la dosis en el PTV. Este hecho ha sido descrito por Zelefsky en varias publicaciones.

- Zelefsky y col. (2000)¹⁰: en un estudio prospectivo con 232 pacientes tratados con 81 Gy, en 60 de ellos mediante RTC-3D y en 171 con IMRT, observaron que la IMRT proporcionaba un cubrimiento significativamente mejor del tumor, cubriendo el CTV con la isodosis del 99%, mientras que con la RTC-3D lo hacia con el 94%. Además, con

IMRT se reduce el volumen de pared rectal, de pared vesical y de cabezas femorales expuestos a dosis elevadas.

La toxicidad aguda genitourinaria G2-3 se redujo con la IMRT, aunque sin una diferencia significativa, mientras que la toxicidad aguda rectal G1-2 presentó una mejora significativa ($p=0.05$) a favor de la IMRT.

En cuanto a la toxicidad crónica genitourinaria no mostró diferencias significativas entre las dos técnicas, mientras que las diferencias sí fueron altamente significativas a favor de la IMRT para el sangrado rectal: el riesgo a 2 años de rectorragias grado 2-3 fue del 2% en la IMRT frente al 10% en la RTC-3D ($p<0.001$) (tabla 5)

Tabla 5- Toxicidad según criterios RTOG

	Aguda				Crónica			
	Urinaria		Rectal		Urinaria		Rectal	
	IMRT	RTC-3D	IMRT	RTC-3D	IMRT	RTC-3D	IMRT	RTC-3D
Ninguna	17%	10%	54%*	39%*	83%	82%	91%*	79%*
G1	46%	46%	33%	46%	8%	11%	8%	6%
G2	36%	42%	12%	15%	9%	5%	0.5%*	13%*
G3	0.5%	2%	0	0	0	2%	0.5%	2%
G4	0	0	0	0	0	0	0	0

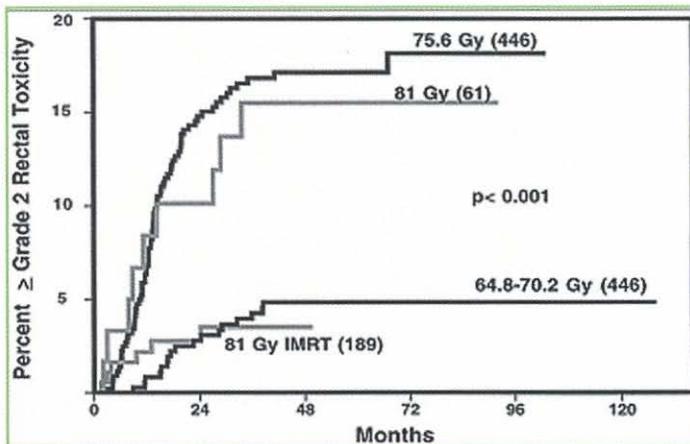
* p =significativa

■ En 2001, Zelefsky y col.² publicaron una serie con 1.100 pacientes tratados con diferentes dosis y técnicas: 810 pacientes con RTC-3D con dosis entre 64.8 y 75.6 Gy, 61 casos con 81 Gy y 229 pacientes con IMRT con dosis entre 81 y 86.4 Gy. La media de seguimiento fue de 60 meses.

En cuanto a la toxicidad rectal tardía describen que utilizando RTC-3D, la toxicidad tardía G2 fue superior cuando la dosis fue ≥ 75 Gy: 14%, que cuando se administra ≤ 70 Gy: 5% ($p<0.001$). Pero quizás el hallazgo más interesante fue que cuando la dosis fue de 81 Gy la toxi-

ciudad rectal disminuyó significativamente ($p<0.01$) si se utilizó IMRT (G2: 2% y G3: 0.5%) frente a la RTC-3D (G2: 12% y G3: 2%). Del mismo modo, la incidencia actuarial a 3 años de toxicidad rectal G2, cuando se usa una dosis de 81 Gy es con IMRT 2% frente al 14% con RTC-3D ($p=0.005$) (figura 1).

Figura 1- Probabilidad de toxicidad rectal crónica G2 según diferentes dosis con RTC-3D y con IMRT2.



En cuanto a la toxicidad urinaria, se observó que utilizando RTC-3D, la toxicidad tardía G2 fue superior cuando la dosis fue ≥ 75 Gy: 13%, que cuando se redujo a ≤ 70 Gy: 4% ($p<0.001$). No se apreciaron diferencias significativas cuando se comparó la RTC-3D y la IMRT.

■ Zelefsky y col.(2002)¹¹: Posteriormente, compararon dos niveles de dosis (81 Gy vs. 86.4 Gy) con la misma técnica (IMRT). La IMRT a dosis altas fue bien tolerada de forma aguda (rectal G2: 4.5% y urinaria G2: 28%; y ninguno G3) no existiendo diferencias significativas entre ambos niveles de dosis. En cuanto a la toxicidad crónica rectal y urinaria, tampoco se observaron diferencias significativas, siendo la probabilidad de toxicidad rectal $G\geq 2$ a 3 años de 4% y la probabilidad de toxicidad urinaria $G\geq 2$ a 3 años de 11% para 81 Gy y de 19 % para 86.4 Gy ($p=0.61$).

■ Recientemente Zelefsky y col.¹² publican un estudio con un seguimiento largo (mediana de seguimiento 7 años) en el que analizan 561 pacientes tratados con IMRT a una dosis de 81 Gy. La toxicidad rectal (sangrado) G2 fue del 1,5% y G3 <1%. El riesgo actuarial a 8 años de

toxicidad rectal $\geq G2$ fue del 1.6% y de toxicidad urinaria $\geq G2$, del 15%.

Por tanto, del análisis de la bibliografía se desprende que la toxicidad, tanto rectal como urinaria, depende de la dosis total prescrita, aunque si la técnica empleada es IMRT, la dosis total puede alcanzar los 81 Gy, sin un aumento significativo de las complicaciones.

La reducción de la dosis con IMRT a los órganos de riesgo, se ha puesto de manifiesto, entre otros, por Ashman y col. (2005)¹³ comparando los HDV de 13 pacientes tratados con IMRT, sobre próstata y linfáticos pélvicos, con los HDV de los mismos pacientes, si se hubiesen tratado con RTC-3D o RC-2D. Los resultados que obtuvieron sobre los volúmenes analizados fueron:

- **Intestino delgado:** El V45 se redujo un 45% cuando se comparó RTC-3D con RT-2D, un 60 % entre IMRT y RTC-3D y un 80% entre IMRT y RT-2D. En todos los casos estas reducciones fueron significativas.
- **Recto:** El V45 se reduce significativamente en >90% al comparar la planificación con IMRT frente a la RT-2D y la RTC-3D. También se redujo significativamente la dosis media en un 25%, el V40 en un 65% y la D1cc de 49 Gy a 46.1 Gy, cuando se comparó la IMRT frente a la RTC-3D.
- **Vejiga:** El V45 se redujo significativamente un 35% cuando se compara RTC-3D con RT-2D y un 55% entre IMRT y RTC-3D.

En conclusión, podemos decir que para escalar la dosis en la próstata el órgano limitante más importante es el recto y la bibliografía nos muestra que utilizando RT-2D con dosis >70 Gy las tasas de toxicidad rectal crónica $\geq G2$ son elevadas (26% a 32%). Con la RTC-3D se reduce la toxicidad, de tal modo que cuando se utilizan dosis de 70 Gy la toxicidad rectal $\geq G2$ oscila entre 6-9%, mientras que con dosis superiores a 75 Gy pasa a 13-18%. Por tanto, la opción más favorable para escalar dosis a 80 Gy es la IMRT, ya que con ella la toxicidad rectal $\geq G2$ es de 1-4%. Esta mejora se debe a una reducción del volumen de tejidos sanos irradiados a dosis altas.

CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Con toda la información previa se puede decir, que la evolución de las

técnicas de RTE, sobretodo con la RTC-3D y la IMRT, permite escalar la dosis de forma segura, pero debemos demostrar que esta escalada tiene un beneficio clínico, ya sea en cuanto a control local o supervivencia.

Diversos estudios han mostrado que la escalada de dosis produce un beneficio en la SLRBQ y en el control local. Destacamos en primer lugar los resultados de los estudios aleatorizados disponibles:

- Shipley y col. (1995)⁷: Trataron 202 pacientes con tumores localmente avanzados (T3-T4, Nx,0-2, M0) con técnica convencional-2D hasta 50,4 Gy, completando la dosis en un brazo con fotones hasta 67,2 Gy (16,8 Gy) y en el otro con protones hasta 75,6 Gy (25,2 Gy). La supervivencia global, el control local, la supervivencia enfermedad-específica y la supervivencia libre de recidiva no fueron analizadas en función del PSA, por ser de la época previa al PSA. No se observaron diferencias significativas entre los dos brazos, salvo en el control local de los pacientes con tumores indiferenciados (Gleason 4-5). En estos, el control local a 5 y 8 años fue del 94% y 84% en el brazo de dosis alta frente a 64% y 19% en el de baja, respectivamente ($p=0.001$).
- Pollack y col. (2002)⁸: En un estudio llevado a cabo en el MD Anderson con 305 pacientes T1-T3, con una media de seguimiento de 60 meses, tratados con 46 Gy con técnica convencional-2D (técnica en caja), y posterior reducción del volumen de irradiación, hasta alcanzar una dosis de 70 Gy en un grupo y en otro experimental hasta 78 Gy, los últimos 8 Gy administrados mediante 6 campos conformados, se analizó la supervivencia libre de fracaso (clínico y/o bioquímico) y el fracaso bioquímico (según criterios ASTRO). Se observaron diferencias significativas ($p=0.03$) en el fracaso bioquímico (32% con 70 Gy frente a 21% con 78 Gy). En cuanto a la ausencia de fracaso clínico y/o bioquímico a 6 años, sólo fue significativo en pacientes con riesgo intermedio y alto con PSA previo al tratamiento de >10 ng/ml. En este subgrupo, la supervivencia libre de fracaso clínico-bioquímico a los 6 años fue del 43% en el grupo de 70 Gy frente al 62 % en el de 78 Gy ($p=0.01$). Además, se observó una mayor supervivencia global y menor riesgo de metástasis en el grupo de 78 Gy, aunque éstas diferencias no resultaron significativas.
- Zietman y col. (2005)⁴: Analizan 393 pacientes (T1-T2b N0 y PSA

<15 ng/ml) tratados con RTC-3D hasta 50.4 Gy y posteriormente se añade en un brazo una sobreimpresión con protones hasta 19.8 Gy (total 70.2 Gy) y en el otro brazo hasta 28.8 Gy (total 79.2 Gy). La media de seguimiento fue de 5.5 años. Se subdividieron los pacientes en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) en función del PSA, T y Gleason. Los parámetros estudiados fueron la SLRBQ, utilizando para ello el criterio de la ASTRO, y el control local, para lo que se realizaban biopsias prostáticas cuando el PSA nadir era >1 ng/ml a los 2 años de finalizar la RT o si se incrementaba. Los datos obtenidos fueron:

- Control local: Existieron diferencias significativas en cuanto al control local actuarial a 5 años: 47.6% en el grupo de 70.2 Gy frente a 67.2% en el grupo de 79.2 Gy ($p<0.001$).
- SLRBQ: Con la dosis de 79.2 Gy se alcanzó una supervivencia del 80.4% a los 5 años frente al 61,4% con 70.2 Gy ($p<0.001$), lo que supone una reducción del 49% a 5 años en el riesgo de fracaso bioquímico. Si se reanalizan los datos sin considerar el backdating asociado al criterio de recidiva bioquímica de la ASTRO, las diferencias se mantienen, 66.2% en el grupo de 70.2 Gy frente a 86.4% en el grupo de 79.2 Gy ($p<0.001$).
- Análisis por grupos de riesgo: En pacientes de bajo riesgo se apreció una mejora estadísticamente significativa de la SLRBQ a 5 años, 60.1% en el grupo de 70.2 Gy frente a 80.5% en el grupo de 79.2 Gy ($p<0.001$). Si no se considera el *backdating*, las diferencias se incrementan de 60.6% a 85.3% a favor del grupo de alta dosis ($p<0.001$).

En cuanto al grupo de riesgo intermedio, la escalada de dosis también proporciona un beneficio estadísticamente significativo en la SLRBQ a 5 años: 62.7% en el grupo de 70.2 Gy y 81% en el grupo de 79.2 Gy ($p=0.02$). Si no se considera el *backdating* las diferencia se mantienen: 71.5% vs. 89.4% a favor del grupo de 79.2 Gy ($p=0.008$). Los datos en cuanto al grupo de alto riesgo no son válidos ya que su número era escaso (tablas 6 y 7).

Tabla 6- SLRBQ a 5 años con 70.2 Gy y 79.2 Gy

SLRBQ 5 años	70.2 Gy	79.2 Gy	p
Bajo riesgo	60.1%	80.5%	<0.001
Riesgo intermedio	62.7%	79.5%	0.03
TOTAL	61.4%	80.4%	<0.001

Tabla 7-LRBQ a 5 años con 70.2 Gy y 79.2 Gy sin considerar el backdating

SLRBQ 5 años	70.2 Gy	79.2 Gy	p
Bajo riesgo	60.6%	85.3%	<0.001
Riesgo intermedio	71.5%	89.4%	0.008
TOTAL	66.2%	86.4%	<0.001

- En cuanto a la supervivencia global no se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos de dosis.
- Peeters y col. (2006)¹⁴: En un estudio holandés, analizaron 669 pacientes (cualquier T con PSA<60 ng/ml, excepto los T1a con Gleason <5 y los T1b-c con PSA <4 ng/ml) tratados con RTC-3D hasta alcanzar una dosis de 68 Gy en un grupo y en el otro con una sobreimpresión de 10 Gy (total 78 Gy) utilizando RTC-3D, aunque en 41 casos se realizó con IMRT. Para el análisis utilizan el criterio ASTRO para el fracaso bioquímico y subdividen a los pacientes en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) en función del PSA, T y Gleason. La media de seguimiento fue de 50.7 meses. En cuanto a los resultados, se observaron diferencias significativas ($p=0.01$) en cuanto a la ausencia de fracaso clínico-bioquímico a 5 años, siendo del 54% en el grupo de 68 Gy y del 64% en el grupo de 78 Gy, sin embargo no existieron diferencias en cuanto a la supervivencia global a 5 años. Los resultados se mantuvieron cuando se tuvo en cuenta el *backdating*, que va asociado al uso del criterio ASTRO para definir fracaso bioquímico, 53% en el grupo de 68 Gy y 66% en el grupo de 78 Gy ($p=0.02$). Si se utilizan los criterio de Phoenix (Nadir + 2 ng/ml) para la definición de fracaso bioquímico, continúa existiendo diferencias entre los dos grupos para la ausencia de fracaso clínico-bioquímico a 5 años (61% en 68 Gy vs. 67% en 78 Gy), aunque éstas no fueron significativas.

En el análisis por grupos de riesgo, se apreció una reducción en la tasa de fracasos de un 15% en el grupo de riesgo intermedio y de un 8% en el grupo de alto riesgo, cuando la dosis fue de 78 Gy. No se observó beneficio en el grupo de bajo riesgo.

Actualmente la RTOG tiene abierto un estudio aleatorio (RTOG 0126) que compara 70 Gy vs 79 Gy y del que todavía no se tiene resultados.

Además de los estudios antes mencionados, se han publicado otros prospectivos no aleatorios, que apoyan el beneficio clínico de la escalada de dosis. De estos estudios destacamos en primer lugar los llevados a cabo con RTC-3D y posteriormente con IMRT.

- Simón y col.¹⁵ analizan 1.473 pacientes tratados con una dosis media de 72 Gy (60-80.4 Gy), con una media de seguimiento de 41.3 meses y distribuidos en 3 grupos (bajo, intermedio y alto riesgo) en función de los parámetros de PSA, estadio T y Gleason. Cuando valora la tasa de fracasos bioquímicos y/o clínicos, detectan que por cada 1 Gy que se aumenta la dosis en pacientes de riesgo intermedio, se obtiene un beneficio estadísticamente significativo del 8%. En el grupo de bajo y alto riesgo, también observaron beneficio, aunque no significativo.
- Zelefsky y col.² en 2001 publican un estudio con 1.100 pacientes tratados con diferentes dosis y técnicas: 810 pacientes con RTC-3D y dosis entre 64.8 y 75.6 Gy y en 61 casos hasta 81 Gy. En otro grupo trataron 229 pacientes con IMRT con dosis entre 81 y 86.4 Gy. La media de seguimiento fue de 60 meses. Distribuyen los pacientes en los tres grupos de riesgo ya conocidos, obteniendo los siguientes resultados:
 - SLRBQ: En pacientes con riesgo bajo e intermedio, obtuvieron diferencias significativas cuando comparan dosis de ≤ 70 Gy vs. ≥ 75 Gy, sin embargo no observaron mejora en la SLRBQ entre 81 Gy y 75 Gy. En cuanto al grupo de alto riesgo sí que existió una mejora significativa al comparar 81 Gy vs. 75 Gy (SLRBQ a 5 años: 64-70 Gy: 21%, 75 Gy: 43% y 81 Gy: 67%. P<0.001).

- Biopsias positivas: Las biopsias positivas tienen influencia sobre la SLRBQ. Se realizaron biopsias en 252 casos tras al menos 2.5 años de la RT. Se apreció que el número de biopsias positivas se redujo con la escalada de dosis: 64.8 Gy: 54% biopsias positivas, 70.2 Gy: 34%, 75.6 Gy: 23% y 81 Gy: 10%, existiendo significación estadística entre todos los grupos. Estas diferencias seguían siendo significativas cuando se analizaba por grupos de riesgo.
- Por último, recientemente se han publicado los resultados del MSKCC con IMRT12 con una media de seguimiento de 7 años, en el que analizan 561 pacientes tratados con una dosis de 81 Gy. Los resultados de SLRBQ actuarial (siguiendo tanto criterio de la ASTRO y el de Phoenix, Nadir + 2ng/ml), de riesgo actuarial de metástasis y de supervivencia causa-específica, se describen en la tabla 8. Además, observan que el estadio clínico (<T3 vs >T3, p<0.001) y el PSA previo al tratamiento (<10 ng/ml vs >10 ng/ml, p=0.02) son factores predictivos de la SLRBQ a largo plazo.

Tabla 8- SLRBQ, riesgo de metástasis y supervivencia causa-específica actuarial a 8 años.

	SLRBQ		Riesgo metástasis	S. causa específica
	ASTRO	PHOENIX		
Bajo riesgo	85%	89%	1%	100%
Riesgo intermedio	76%	78%	5%	96%
Alto riesgo	72%	67%	4%	84%

RECOMENDACIONES DE DOSIS

A la vista de la bibliografía podemos concluir que las dosis convencionales de 70 Gy son insuficientes en el tratamiento de los tumores prostáticos y que una escalada de dosis mejora la SLRBQ y el control local. Por grupos de riesgo recomendamos:

- **Bajo riesgo:** De los estudios aleatorios sólo el de Zietman y col.⁴ han mostrado un beneficio estadísticamente significativo con un incremento de aproximadamente el 20% al pasar de 70-79 Gy. Estos resultados se ven apoyados por estudios no aleatorios prospectivos como el de Zelefsky y col.¹¹ que muestra un beneficio significativo al

comparar dosis ≤ 70 Gy frente a ≥ 75 Gy. Sin embargo, en este grupo no se obtuvo beneficio de un incremento de dosis por encima de 81 Gy. Una posible explicación de la falta de beneficio en este grupo, podría ser el corto seguimiento, ya que dada la historia natural de los tumores de bajo riesgo, se necesitaría seguimiento más largo que para los de riesgo intermedio y alto para obtener significación estadística.

Por tanto, aunque no existe un consenso claro, en los tumores de bajo riesgo recomendamos alcanzar dosis de 70 - 76 Gy.

- **Riesgo intermedio:** En este caso existe un mayor consenso, ya que prácticamente todos los estudios muestran un beneficio clínico, estadísticamente significativo cuando se utilizan dosis superiores a 76 Gy. Por tanto recomendamos en los tumores de riesgo intermedio alcanzar una dosis de 76-81 Gy.
- **Alto riesgo:** Al igual que el grupo anterior, también la bibliografía está de acuerdo en que dosis de 70 Gy son insuficientes y se recomienda la escalada de dosis alcanzando 76-81 Gy.

Otro aspecto en el que la bibliografía está de acuerdo es que no está demostrado que la hormonoterapia asociada a la RT sustituya a la escalada de dosis, ni que una escalada de dosis sustituya el efecto de la hormonoterapia en aquellos casos en la que esté indicada¹⁶.

En cuanto a la forma de escalar dosis, a la vista de los resultados de toxicidad, se recomienda que con RT-2D no se superen los 70 Gy, que con la RTC-3D no se sobrepasen los 76 Gy y que si se pretende alcanzar 80-86 Gy se utilice la IMRT.

Recomendaciones para RT Tridimensional (RTC-3D/IMRT)

Cuando se utiliza la RTC-3D o la IMRT como tratamiento radical del cáncer de próstata, pueden existir variaciones entre distintos servicios de oncología radioterápica en cuanto a posicionamiento, obtención de

las imágenes para la planificación, definición de volúmenes blancos y de riesgo, etc. Por este motivo, la EORTC publica en 2006¹⁷ unas recomendaciones a propósito de todos estos aspectos.

POSICIONAMIENTO E INMOVILIZACIÓN DEL PACIENTE

Sobre la posición de tratamiento del paciente, sólo se ha publicado un estudio aleatorio (Bayley y col. 2004) comparando la posición de prono y supino, detectándose un beneficio significativo del supino en cuanto a, movimiento de la próstata, número de correcciones del posicionamiento diario, comodidad del paciente, preferencia de los técnicos, así como en la dosis recibida por el intestino delgado, recto y vejiga.

Por otro lado también se ha podido comprobar que el uso el uso de un dispositivo de soporte de las rodillas, reduce de forma significativa la dosis en recto con respecto a la misma planificación sin este soporte.

Por consiguiente podemos concluir que a pesar de que la posición en prono podría ser válida, existe evidencia a favor del uso de la de supino sobre todo si se incluye el dispositivo de soporte de rodillas.

OBTENCIÓN DE IMÁGENES PARA PLANIFICACIÓN

Diversos estudios muestran que con la TAC se sobreestima el volumen prostático, cuando se compara con la ecografía o la resonancia magnética. Además, para localizar el ápex prostático, la RMM es el método más preciso, si se compara con el TAC y la uretrograma. Sin embargo, la mayoría de los servicios de Oncología Radioterápica utilizan sólo la TAC para la planificación, siendo conscientes de la sobreestimación de la próstata con ésta y que gran número de estudios recomiendan como medio de obtención de imágenes para la planificación del tratamiento la RMM asociada a la TAC. La sobreestimación de la próstata con la TAC, puede haber actuado como un margen periprostático de seguridad en los tumores de mayor riesgo, hecho que se debería tener en cuenta si se diseña el volumen con RMM.

Para la realización de la TAC existen una serie de recomendaciones:

- La realización de un enema rectal antes de realizar la TAC¹.
- Instruir al paciente en vaciar diariamente antes del tratamiento la vejiga y el recto¹.

- Utilizar una sonda rectal para poder apreciar la luz rectal y facilitar la definición del volumen rectal y prostático¹.
- Aconsejar al paciente vaciar la vejiga antes de la TAC.
- Introducción mediante una sonda urinaria rígida (10 Fr) de contraste diluido en la vejiga (la misma cantidad que el residuo posmicionado) con intención de poder valorar correctamente la interfase entre la próstata y la vejiga. Además la sonda vesical permite visualizar mejor el diafragma pélvico y todo el trayecto uretral, lo que ayuda a contornear el bulbo del pene.
- Utilizar al menos en la zona de la próstata y vesículas seminales un grosor y separación de cortes de 5 mm o menos¹.

DEFINICIÓN DEL VOLUMEN BLANCO

En las neoplasias prostáticas podemos tener como CTV además de la próstata, las vesículas seminales y los linfáticos pélvicos.

- **CTV próstata:** En el caso de la RT externa la localización del tumor dentro de la próstata tiene de momento una importancia escasa ya que toda la glándula se considera como volumen blanco. La localización precisa de la lesión dentro de la próstata, podría valorarse en el caso de que se pretendiera una sobreimpresión en la zona donde se localiza el tumor, si no el problema más relevante en la definición del CTV de próstata es la extensión extracapsular.

Teh y col.¹⁸ estudiaron 712 prostatectomías y valoraron la distancia radial de la extensión extracapsular y encontraron que esta ocurría: focalmente en 38.1% de los casos, < 2 mm en 19.1%, 2-5 mm en 36% y > 5 mm en 6.7%. Teniendo en cuenta que el riesgo de afectación extracapsular está principalmente relacionado con factores tales como el PSA previo al tratamiento, el Gleason de la biopsia y el estadio T, así como con la invasión perineural (IPN) y la carga tumoral, se recomienda que en los tumores de bajo riesgo (PSA < 10, Gleason < 7 y < T2b) sin IPN y con carga tumoral baja, definir la próstata como CTV. En cambio, en los pacientes de riesgo alto e intermedio, asociar un margen de 5 mm a la próstata para definir el CTV, debido al riesgo de extensión extracapsular¹⁷ (figura 2).

- **CTV vesículas:** Los pacientes de bajo riesgo tienen una baja probabilidad de afectación de vesículas (1%). Por ello en este grupo no sería necesario incluirlas en el CTV. En cambio el riesgo de afectación

se incrementa (15-58%) en los tumores de riesgo intermedio y alto. Además, sólo un 1% de todos los pacientes tiene riesgo de afectación de vesículas más allá de los 2 primeros cm. En conclusión, en los pacientes de alto riesgo se recomienda incluir 2 cm de vesículas en el CTV mientras que en los de intermedio sólo 1 cm.

■ **CTV ganglionar:** En el caso de los ganglios existe una mayor discusión sobre cuando deben incluirse como CTV, y ello será tratado en un capítulo posterior.

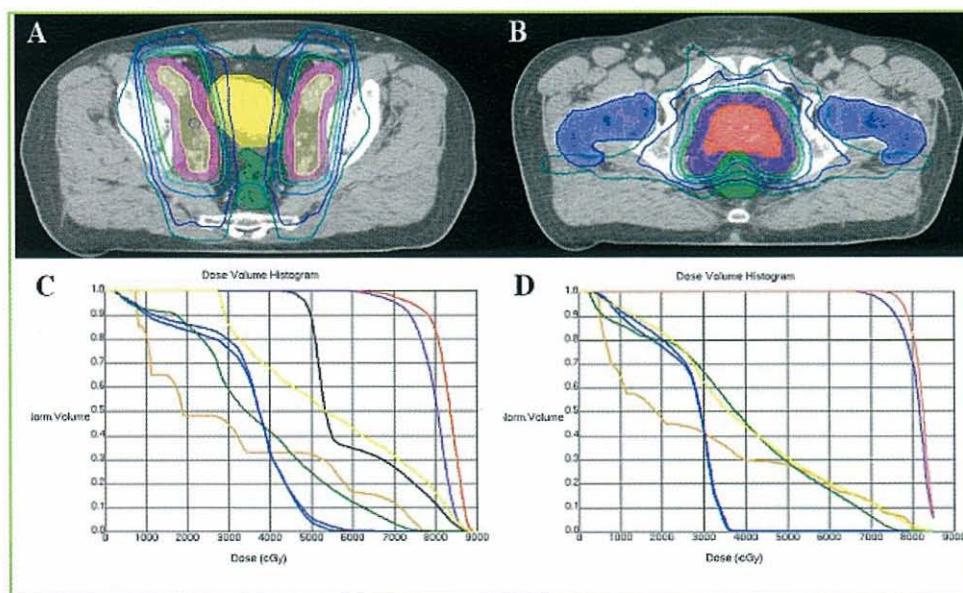


Figura 2- A y B) Imágenes axiales con OR (vejiga - amarillo, cabezas femorales - azul y recto - verde), CTV linfáticos - amarillo claro, PTV linfáticos - rosa (CTV + 0.6 cm), GTV próstata - rojo y PTV prostático (GTV + 0.6 cm excepto posterior: 0.5 cm). La línea verde corresponde al 95% de la dosis prescrita (PTV linfáticos 50.4 Gy y PTV próstata 80 Gy). C y D) DVH: Cabezas femorales - azul, vejiga - amarillo, bulbo peneano - naranja, recto - verde, PTV linfáticos - negro, PTV próstata + vesículas seminales - violeta y PTV próstata - rojo. En C el margen para PTV de próstata y de vesículas es de 1 cm en todas las direcciones salvo posterior: 0.6 cm. En D margen para PTV de próstata y de vesículas 0.6 cm y posterior: 0.5 cm.

DEFINICIÓN DE LOS ÓRGANOS DE RIESGO

El órgano de riesgo más importante, en esta localización, es el recto, siendo las rectorragias la toxicidad más destacable. Se sabe que la toxicidad rectal está relacionada con la dosis y el volumen de recto expuesto a dosis elevadas, por ello la importancia de su correcta definición. Algunos auto-

res lo delimitan desde la región anal hasta el nivel inferior de las articulaciones sacroilíacas, otros la misma longitud que ocupa el PTV de próstata y vesículas seminales con un margen de seguridad superior e inferior, sin embargo los límites más comunes, en la bibliografía, son el ano y la unión recto-sigmoidea.

Tampoco parece existir acuerdo sobre si delimitar la pared rectal o bien el volumen rectal. En 2005, García-Vicente y col.¹⁹ publicaron un estudio que mostró la existencia de un alto grado de correlación entre las complicaciones y el análisis del HDV del recto, tanto si se tenía en cuenta el volumen rectal como la pared rectal. Por tanto, considerando la dificultad y las limitaciones de la TAC en el contorneo de la pared rectal, así como la dificultad de los sistemas de cálculo para estructuras extremadamente estrechas, recomendamos la utilización de todo el volumen rectal.

Las discrepancias mencionadas dificultan la comparación de los histogramas dosis-volumen entre los diferentes autores, por tanto una aproximación pragmática sería definir el recto 1-2 cm por arriba y por debajo del plano superior e inferior del PTV¹⁷, aunque no es la más común.

En cuanto a la vejiga se recomienda contornearla completamente por su límite externo, teniendo en cuenta, como se ha dicho previamente, el uso del contraste intravesical para delimitar correctamente la interfase próstata-vejiga.

Se completan los órganos de riesgo con la delimitación del bulbo peneano y las cabezas femorales (figura 2.).

Por la variabilidad en la definición de los volúmenes de riesgo antes mencionada, es difícil aconsejar condicionantes para la evaluación de la distribución de isodosis. No obstante, se han llevado a cabo estudios que intentan analizar, sobre todo la dosis rectal, ya que este es el órgano más limitante en la escalada de dosis. Zapatero y col.²⁰ utilizando RTC-3D con una dosis media de 75.6 Gy en 276 pacientes, concluyen que para mantener unos niveles de toxicidad rectal G2 (sangrado) razonablemente bajos (<9%) las dosis limitantes rectales son: dosis

media (Dmedia) <50Gy y V60: <42%. En otros estudios los valores más repetidos para el recto son: D30 \leq 70-75 Gy^{3,5,10,12,20}, D40 \leq 74Gy^{9;14;21;22} D40 \leq 65Gy¹.

En cuanto a la vejiga, las referencias son más escasas debido principalmente al hecho de que los HDV obtenidos a partir de la TAC de planificación no son representativos de lo que ocurre a lo largo del tratamiento, por la diferente repleción de la misma durante el curso de tratamiento¹. Según el estudio de Marks¹ las dosis limitantes para una tasa de complicaciones de 5-10% son V65-75 <20%.

VERIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO Y CONTROL DEL MOVIMIENTO DE LA PRÓSTATA

La cuantificación de la movilidad prostática es fundamental, por su influencia en los márgenes para definir el PTV. Esta movilidad viene condicionada, principalmente, por tres factores: el volumen de repleción rectal, vesical y por los movimientos respiratorios. A los movimientos prostáticos antes mencionados se debe añadir, para la aplicación de los márgenes de seguridad, las imprecisiones en la recolocación diaria del tratamiento, constituyendo todo ello los márgenes para el PTV.

Además podemos subdividir la movilidad prostática en movimientos intrafracción (se produce durante la sesión de tratamiento) e interfacción (los que se producen entre las diferentes sesiones). Actualmente no se disponen de técnicas precisas para controlar el movimiento intrafracción, pero si en cambio para conocer el movimiento interfacción:

- ❑ La opción primera en emplearse fue la verificación diaria con fotografía (*portal view*), con corrección de la posición en función de referencias óseas, pero esta alternativa sólo permite corregir el movimiento interfacción ocasionado por los errores de posicionamiento, no los causados por los movimientos fisiológicos de la próstata.
- ❑ Se ha intentado el uso del balón rectal para la fijación del recto y de la próstata. Pero su localización es crítica y tras valorarse en pacientes con marcadores fiduciales y balón rectal, se concluye que el uso de balón rectal no es recomendable.
- ❑ El uso de marcadores fiduciales radiopacos intraprostáticos es una opción adecuada que permite corregir diariamente el tratamiento en función del movimiento interfacción.
- ❑ Otras opciones son el uso del *cone beam CT*, TAC convencional en la

sala de tratamiento o control diario de la posición prostática con ecografía. Estas opciones junto con los marcadores fiduciales forman parte de la radioterapia guiada por la imagen que será tratada en otro capítulo.

En conclusión, actualmente no existe un sistema o procedimiento considerado estándar para la verificación del tratamiento. Como mínimo, se recomienda el uso de fotografías con protocolos de corrección en base a referencias óseas. Pero esta opción puede resultar insuficiente y ya existen en diversas instituciones sistemas como el *cone beam CT* o los marcadores fiduciales radiopacos que permiten una mayor precisión en el tratamiento y consecuentemente una reducción de márgenes y toxicidad, junto a la posibilidad de un incremento de dosis al CTV.

De todo lo anterior se deduce que no pueden establecerse unos márgenes estándar para obtener el PTV, siendo aconsejable que cada servicio analice y establezca, en función de los sistemas de control de los movimientos inter e intrafracción de que disponga, cuales deben ser sus márgenes, ya que, cuanto más precisos sean dichos sistemas, más pueden reducirse los márgenes. En el análisis de la bibliografía parece existir cierto consenso en añadir unos márgenes al GTV-CTV para obtener el PTV de al menos 1 cm en todas las direcciones, algunos disminuyen a 0.6 cm a nivel posterior (rectal) si no se dispone de un sistema de verificación de alta precisión (p.ej. marcadores fiduciales, *cone beam* o control diario con ecografía)^{2,3,5,9,12,13,21}. Si se dispone de alguno de estos sistemas pueden reducirse dichos márgenes¹². En nuestro servicio empleando marcadores fiduciales prostáticos, hemos analizado los movimientos diarios intra e interfracción, permitiéndonos reducir los márgenes de forma segura a 0.6 cm en todas las direcciones y 0.5 cm a nivel posterior (rectal).

Bibliografia

1. Greco C, Zelefsky MJ. *Radiotherapy of Prostate Cancer*. "Harwood Academic Publishers" 2000;155-432.
2. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. *High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer*. "J Urol" 2001 Sep;166(3):876-81.
3. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatraman ES, et al. *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer*. "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 1998 Jun 1;41(3):491-500.
4. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. *Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial*. JAMA 2005 Sep 14;294(10):1233-9.
5. Zelefsky MJ, Fuks Z, Wolfe T, Kutcher GJ, Burman C, Ling CC, et al. *Locally advanced prostatic cancer: long-term toxicity outcome after three-dimensional conformal radiation therapy--a dose-escalation study*. "Radiology" 1998 Oct;209(1):169-74.
6. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, et al. *Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis*. JAMA 1999 May 5;281(17):1598-604.
7. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Uriel MM, McManus PL, et al. *Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone*. "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 1995 Apr 30;32(1):3-12.
8. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. *Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial*. "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2002 Aug 1;53(5):1097-105.
9. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. *Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy*. "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2005 Mar 15;61(4):1019-34.
10. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happensett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. *Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer*. "Radiother Oncol" 2000 Jun;55(3):241-9.
11. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. *High-dose inten-*

- sity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2002 Aug 1;53(5):1111-6.
- 12.** Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. *Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer.* "J Urol" 2006 Oct;176(4 Pt 1):1415-9.
- 13.** Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS, Leibel SA, Fuks Z. *Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2005 Nov 1;63(3):765-71.
- 14.** Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart ME, et al. *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy.* J Clin "Oncol" 2006 May 1;24(13):1990-6.
- 15.** Symon Z, Griffith KA, McLaughlin PW, Sullivan M, Sandler HM. *Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2003 Oct 1;57(2):384-90.
- 16.** Zapatero A, Marin A, Cruz-Conde A, Lopez MA, Minguez R, Garcia-Vicente F. *[Dose escalation with three dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: more is better?].* "Actas Urol Esp" 2005 Oct;29(9):834-41.
- 17.** Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, et al. *Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer.* "Radiother Oncol" 2006 Jun;79(3):259-69.
- 18.** Teh B, Bastach M, Wheeler T. *IMRT for prostate cancer: defining target volume based on correlated pathologic volume of disease.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2007;56:184-91.
- 19.** Garcia-Vicente F, Zapatero A, Floriano A, Cruz-Conde A, Perez L, Marin A, et al. *Statistical analysis of dose-volume and dose-wall histograms for rectal toxicity following 3D-CRT in prostate cancer.* "Med Phys" 2005 Aug;32(8):2503-9.
- 20.** Zapatero A, Garcia-Vicente F, Modolell I, Alcantara P, Floriano A, Cruz-Conde A, et al. *Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: dose-volume effect.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2004 Aug 1;59(5):1343-51.
- 21.** Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, Hoogeman MS, Lebesque JV. *Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2006 Sep 1;66(1):3-10.
- 22.** Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart

MF, et al. *Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2006 Mar 15;64(4):1151-61.

capítulo

14 Irradiación Ganglionar en el Cáncer de Próstata Localmente Avanzado

Francesc Casas - Jordi Marruecos - Mauricio Vargas

Servicio de Oncología Radioterápica

HOSPITAL CLÍNIC - BARCELONA

CONTENIDO

- Antecedentes históricos • Estado actual • Controversia sobre la irradiación ganglionar • Avances tecnológicos y expectativas de futuro
- Recomendaciones prácticas

Antecedentes Históricos

Cásicamente la neoplasia prostática se ha descrito asociada a una frecuente y significativa afectación ganglionar. Es conocido el trabajo de Golimbu y col.¹ que describía una afectación ganglionar positiva en 30 pacientes con dicha neoplasia a los que se había realizado una linfadenectomía radical. La afectación por territorios ganglionares era la siguiente; 60% en iliacos externos, 53% en obturadores, 53-47% en presacros-preciáticos, 27% en iliacos comunes y 14% en hipogástricos.

<i>Nodal Sites</i>	<i>Involved %</i>	<i>Single %</i>
#1 External iliac	60	0
#2 Obturator	53	20
#3 Presacral	53	7
#4 Presciatic	47	7
#5 Common iliac	27	0
#6 Hypogastric	14	0
#1 + 2 External iliac/obturator	86	NA
#3 + 4 Presacral/presciatic	80	NA

Abbreviation: NA, not available.

Data from Golimbu et al.¹⁰

Reprinted with permission.³⁸

Figura 1- Distribución de metástasis ganglionares en el CPL

A partir de ésta y otras publicaciones, los oncólogos radioterápicos se plantearon la necesidad de considerar el territorio ganglionar como un volumen blanco a tener en cuenta. Pero no es hasta los trabajos de Roach y col.² que se empieza a sistematizar tanto la irradiación ganglionar pro-

filáctica como la terapéutica. Este autor mediante una ecuación derivada de las tablas de Partin, divide a los pacientes en riesgo bajo ($<15\%$) y riesgo alto ($>15\%$) de afectación ganglionar y propone RT pélvica en el segundo caso.

Coincidiendo en el tiempo, diferentes estudios intentan profundizar en el tema y hasta el año 2003 existen ya tres estudios aleatorios negativos y un número equivalente de estudios retrospectivos positivos y negativos, sobre la utilidad terapéutica de la irradiación profiláctica pélvica ganglionar (IPPG)³.

Posteriormente estudios moleculares profundizan en el tema y detectan que la afectación ganglionar puede migrar de negativa a positiva, dependiendo de la técnica empleada para su análisis. Así la estadificación molecular de los ganglios pélvicos es más precisa. Utilizando el RT-PCR y la expresión del PSA, en pacientes de alto riesgo, con un estudio de extensión normal, según las clásicas técnicas de imagen, hasta en un 80% se puede encontrar afectación pélvica⁴.

Estado Actual

La rápida generalización del uso del PSA para detectar neoplasias de próstata, un cierto grado de cribado, más o menos reconocido, y finalmente una mayor concienciación de la población, ha ido permitiendo el diagnóstico de neoplasias de próstata en estadios menos avanzados que hace unas décadas. Por esto algunas escuelas quirúrgicas han abogado por la necesidad de no preocuparse tanto de la afectación ganglionar y al mismo tiempo se ha ido generalizando un muestreo ganglionar limitado a los ganglios obturadores e hipogástricos, en lugar de la linfadenectomía radical, en aras de una menor morbilidad postoperatoria. Pero a pesar de esta evidente migración diagnóstica hacia estadios menos avanzados, estudios recientes demuestran que la afectación ganglionar en el cáncer de próstata es un tema que debe continuar teniéndose en cuenta.

Así Heidenreich y col. en el año 2002 comparan prospectivamente un número equivalente de pacientes (103 y 100) afectos de cáncer de próstata con los mismos factores pronósticos (idéntico índice de

Gleason, estadio clínico tumoral y cifra del PSA), entre linfadenectomía radical versus muestreo ganglionar, hallando que en los pacientes con linfadenectomía radical había un aumento significativo de metástasis ganglionares y lo que es más importante que el 42% estaban fuera de las zonas analizadas en el muestreo ganglionar⁵. Este estudio muestra de forma clara la limitación de dicho muestreo. También es importante destacar que los ganglios presacros, que clásicamente según el estudio de Golimbu y col. estaban frecuentemente afectados, en esta serie sólo fueron positivos en un 4% y siempre coincidiendo con afectación masiva de otras áreas ganglionares. Por ello, no parece que actualmente la irradiación de ganglios presacros deba contemplarse nunca de forma profiláctica, si no sólo en casos donde esté registrada afectación ganglionar macroscópica.

Controversia Sobre la Irradiación Ganglionar

Por otra parte, también coincidiendo en el tiempo, se van publicando diferentes estudios que recogen el tratamiento del cáncer de próstata con métodos de planificación más complejos (planificación en 3D ó IMRT), que permiten una escalada de dosis, superar a los 70 Gy que se habían administrado hasta entonces y cuyos mejores resultados empiezan a cuestionar los grupos de riesgo creados a partir de la clasificación de Roach y con ello la necesidad de la irradiación ganglionar⁶. No obstante un estudio aleatorio posterior, con cuatro ramas, de la RTOG, el 9413, demuestra un beneficio significativo en la supervivencia libre de recidiva bioquímica, combinando hormonoterapia neoadyuvante y concomitante a la radioterapia con irradiación ganglionar, en pacientes de riesgo ($>15\%$) de tener adenopatías⁷. Roach justifica (comunicación personal, 2004) estos resultados por un efecto supraaditivo de interacción entre las hormonas y la irradiación pélvica ganglionar, mediada a través de mecanismos inmunológicos celulares. Pocos meses después de la publicación de estos resultados de la RTOG, un estudio retrospectivo con 1491 pacientes afectos de cáncer de próstata y tratados con RT externa planificada en 3D y braquiterapia de alta tasa de dosis, confirma los grupos de riesgo según la fórmula de Roach, pero no encuentra ningún beneficio en los pacientes de riesgo tratados con irradiación ganglionar. Cabe des-

tacar que en este caso a los pacientes no se les había administrado hormonoterapia concomitante⁸. De nuevo, coincidiendo en el tiempo, un subanálisis de un protocolo aleatorizado de la RTOG, el 85-31, en pacientes con cáncer de próstata y afectación ganglionar macroscópica, demuestra un beneficio significativo en la supervivencia total y específica, cuando se administra de forma concomitante e inmediata la irradiación ganglionar junto a la hormonoterapia, en lugar de irradiación pélvica y hormonoterapia diferida a cuando existiera progresión⁹. Este estudio parece confirmar la hipótesis defendida por Roach sobre la interacción supraaditiva espacial y temporal a nivel de ganglios macroscópicos, entre la radioterapia y las hormonoterapia, a pesar que las dosis administradas en pelvis correspondían más a dosis profilácticas que de intención radical. Además, es un estudio de máximo nivel de evidencia y con largo seguimiento que demuestra la necesidad de añadir tratamiento radioterápico concomitante en pacientes con cáncer de próstata que se diagnostican con metástasis ganglionares. Lo que no está claro en estos casos, a la luz de los datos de toxicidad hormonal a nivel cardíaco, recientemente publicados, si el bloqueo hormonal en estos pacientes, ha de ser indefinido o de solo 2 ó 3 años con seguimiento del PSA.

No obstante, en otra publicación posterior con pacientes de alto riesgo de afectación ganglionar en los que se había realizado la irradiación pélvica junto a la administración de hormonas, una vez realizado el estudio estadístico de factores pronósticos, sólo la dosis total administrada, se relacionaba con una respuesta clínica favorable¹⁰. Pocos meses después Roach y col. presentan un subanálisis del último estudio aleatorizado de la RTOG en el que señalan que la ausencia del impacto de la irradiación ganglionar, en este último trabajo comentado, se debía al uso de un campo de pelvis, que el denominaba "minipelvis" y que se consideraba insuficiente en los pacientes de riesgo. En su subanálisis muestra que los pacientes de riesgo, que se tratan con campos que abarcan hasta L5-S1, presentan un aumento significativo del periodo libre de recidiva bioquímica en relación a un campo pélvico con "minipelvis" o con irradiación exclusiva de la próstata¹¹. No obstante este beneficio en la supervivencia libre de recidiva bioquímica iba asociado a un aumento de la toxicidad gastrointestinal tardía grado 3.

Toxicidad de la Irradiación Ganglionar

Por otra parte recientes estudios sobre el papel de la IMRT en la irradiación pélvica en comparación con la planificación convencional (2D) y/o la planificación en 3D demuestran una reducción significativa de las dosis administradas en el intestino, recto y vejiga. La planificación con IMRT fue superior a la 3D, según se desprendía del análisis de los histogramas dosis-volumen, limitando el volumen de intestino y recto que recibían altas dosis de irradiación. Consiguiendo así que estas diferencias dosimétricas se correlacionasen posteriormente con bajos niveles de toxicidad aguda y tardía a nivel abdominal¹². Incluso la combinación de la IMRT con una reciente y prometedora técnica de imagen, como es la detección del ganglio centinela a nivel pélvico, permite una mayor individualización y seguridad en la irradiación ganglionar en pacientes de riesgo elevado de afectación pélvica preservando en todo momento los tejidos sanos vecinos. Así se publicó que en 25 pacientes de riesgo, analizados con esta técnica, se hallaron 142 ganglios centinelas pélvicos (SN). La mayoría se encontró en los iliacos externos (35%), los iliacos internos (18,3%) e iliacos comunes (11,3%). También se constató que con esta técnica se hallaron 22 SN en 12 pacientes que hubieran pasado desapercibidos con otras técnicas y que se encontraban en el área perisacral/ perirectal¹³(figura 2).

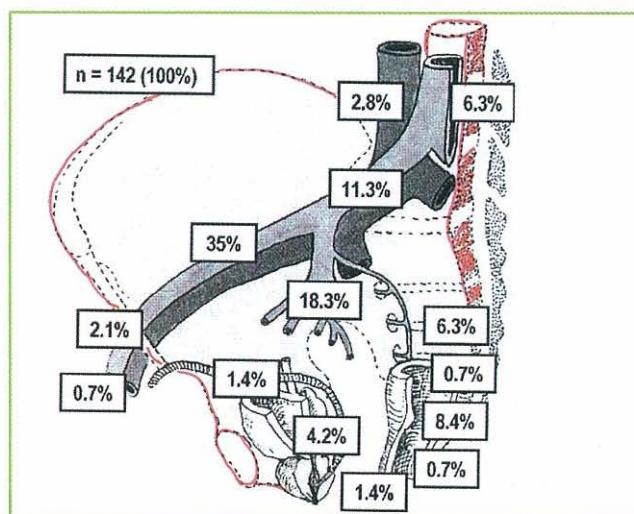


Figura 2- Distribución de los ganglios centinelas pélvicos

Avances Tecnológicos y Expectativas de Futuro

Finalmente, aunque nos desviamos un poco del tema de nuestro capítulo, nos parece interesante comentar someramente un asunto más de competencia estricta del urólogo, como serían los avances tecnológicos introducidos por el abordaje laparoscópico del cáncer de próstata, por la importancia que su trabajo nos proporciona en cuanto a información sobre estadiaje y afectación ganglionar en el cáncer de próstata localmente avanzado y con factores pronósticos de alto riesgo. En un primer estudio se presentan 123 pacientes consecutivos con cáncer de próstata órgano-confinado de alto riesgo a los que se les realizó una linfadenectomía radical o extendida pélvica mediante laparoscopia previamente a la prostatectomía. El número medio de los ganglios extirpados fue de 21 (rango entre 9 y 55) encontrando un 17% de positividad neoplásica en dichos ganglios. Cabe destacar que la tasa total de complicaciones fue sólo del 4%¹⁴.

Otro importante estudio, presentado sólo como resumen, es el de Heidenreich y col.¹⁵ con 311 pacientes intervenidos por cáncer de próstata y en los cuales se realizó linfadenectomía radical encontrándose metástasis en el 19.8% de los pacientes, con un número medio de ganglios disecados de 28 (rango entre 21 y 42), localizándose el 22% en la región iliaca interna y común exclusivamente, mientras que hasta un 47% presentaba esta localización junto a otras. Dado que esta zona normalmente no se analiza en el muestreo ganglionar alternativo a la linfadenectomía radical una proporción significativa de pacientes podrían estar siendo incorrectamente estadificados. Destacar además que el estudio concluyó que las tablas de Partin aplicadas a estos pacientes infraestadificaban su afectación ganglionar en un 33% y que el 27 y el 58% de los pacientes con ganglios positivos tenían un PSA < 10 ng/ml y un Gleason < 7. Estas cifras de Gleason y PSA se consideran en algunos protocolos clínicos como excluyentes de muestreo ganglionar previo a la prostatectomía por vía laparoscópica o abierta. Por esto para concluir diremos que estos trabajos, junto a otros existentes en la misma línea, abren una serie de incógnitas a las que debemos mostrarnos muy atentos para un tratamiento más individualizado del paciente con cáncer de próstata.

Recomendaciones prácticas

A la luz de todo lo expuesto, consideramos que hay suficiente soporte bibliográfico para recomendar la irradiación profiláctica ganglionar (siempre asociada a bloqueo hormonal completo), en los casos de pacientes afectos de cáncer de próstata con riesgo superior al 15% de tener dicha afectación.

En relación al límite superior del campo debe situarse a nivel de L5-S1 para abarcar la posible afectación de los iliacos comunes. En caso de afectación ganglionar macroscópica importante (un mínimo de 2 territorios ganglionares) valorar la irradiación de la zona presacra. La irradiación ganglionar deberá realizarse siempre con técnica de IMRT por su menor toxicidad. Si no se dispone de ella recomendar al paciente ingesta abundante de agua, entre una hora o dos, antes de la irradiación para conseguir que la vejiga esté llena y así desplazar los intestinos hacia arriba.

No hay estudios concluyentes sobre la necesidad de realizar una sobreimpresión o *boost* sobre los ganglios afectos clínicamente, aunque podría ser recomendable si se dispone de la tecnología apropiada para hacerlo. Y nuevamente recordar que esta sobreimpresión debe acompañarse de tratamiento hormonal.

Bibliografía

1. Golimb M, Morales P, Al-Askari S et al. *Extended pelvic lymphadenectomy for prostate cancer.* "J Urol" 1979; 121: 617-20.
2. Roach M, Marquez C, You HS et al. *Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer.* "Int J Radiat Oncol Biol" 1994; 28: 33-7.
3. Roberts T, Roach M. *The evolving role of pelvic radiation therapy.* "Semin Radiat Oncol" 2003; 13: 109-20.
4. Ferrari AC, Stone NN, Eyler JN et al. *Prospective analysis of prostate-specific markers in pelvic lymph nodes of patients with high-risk prostate cancer.* "J Natl Cancer Inst" 1997; 89: 1498-1504.
5. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. *Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis.* "J Urol" 2002; 167: 1681-6.
6. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. *High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer.* "J Urol" 2001; 166: 876-81.
7. Roach M, DeSilvio M, Lawton C et al. *Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: RTOG 9413.* "J Clin Oncol" 2003; 21: 1904-11.
8. Vargas CE, Galalae R, Demanes J et al. *Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2005; 63: 1474-82.
9. Lawton CA, Winter K, Grignon D et al. *Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/ pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: Updated results based on National Prospective Randomized Trial Radiation therapy Oncology Group 85-31.* "J Clin Oncol" 2005; 23: 800-7.
10. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM el al. *Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2005; 61: 695-701.
11. Roach M, DeSilvio M, Valicenti R et al. *Whole-pelvis, "mini-pelvis" or prostate only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in RTOG 9413 trial.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2006; 66:647-653.

- 12.** Ashman JB, Zelefsky MJ, Hunt MS et al. *Whole pelvic radiotherapy for prostate cancer using 3D conformal and intensity-modulated radiotherapy*. “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2005; 63:765-71.
- 13.** Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S et al. *Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique*. “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2007; 67:347-55.
- 14.** Wyler SF, Sulser T, Seifert HH et al. *Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for high-risk prostate cancer*. “Urology” 2006; 68: 883-887.
- 15.** Heidenreich A et al. *Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy -an update on >300 cases*. PASCO 2004, abstract 4612.

capítulo

Radioterapia tras Prostatectomía Radical

Alejandro Tormo Micó - José Luis Mengual Cloquell - Susana Roldán Ortega
Servicio de Oncología Radioterápica
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA- VALENCIA

CONTENIDO

- Introducción • Factores clínico-patológicos • Radioterapia Adyuvante
 - RT de rescate • Hormonoterapia y Radioterapia • Técnica de Radioterapia • Complicaciones de la Radioterapia • Conclusiones

Los pacientes con estadio clínico T2N0, con márgenes quirúrgicos libres tras la prostatectomía radical, consiguen un control libre de recaída bioquímica del 84% al 98%. Sin embargo, cuando se analiza la pieza quirúrgica, se observa un aumento del estadio hasta en un 50% de los casos, debido a afectación extracapsular entre el 30% y el 65%, invasión de vesículas seminales entre un 10% y 15%, o a presencia de márgenes quirúrgicos positivos en el 5-50%¹.

El riesgo de fallo bioquímico a los 5 años, en los pacientes con alta probabilidad de enfermedad residual microscópica tras la prostatectomía, alcanza el 60%, desarrollando la mitad de ellos metástasis a los 7-8 años². El control libre de recaída bioquímica en los pacientes con pT3 y/o margen positivo, disminuye notablemente, oscilando entre el 37% y el 76%, siendo la RT adyuvante, la RT de rescate (en recaída bioquímica o histológica) o la hormonoterapia (HT), sola o asociada a la RT, alternativas terapéuticas en este grupo de pacientes.

El tratamiento estándar sigue siendo tema de controversia, quedando por determinar el momento óptimo del tratamiento radioterápico, ya sea adyuvante, tras recaída clínica o recaída bioquímica, en cuyo caso han de definirse los niveles de PSA con los que hemos de tratar. La RT aumenta el control local pero no se conoce su influencia sobre las metástasis secundarias. La HT puede ser útil para la eliminación de micrometástasis, pero están por establecer el tipo y el *timing* idóneos.

Factores clínico-patológicos

Tras la cirugía, el nivel de PSA debería ser indetectable (< 0.1 ng/ml) en el plazo de semanas. La persistencia de niveles altos de PSA tras ella implica presencia de enfermedad residual. La progresión bioquímica tras cirugía se define como $\text{PSA} > 0.1 - 0.2$ ng/ml. Para indicar un tratamiento adyuvante, es necesario conocer los factores predictivos de alta probabilidad de enfermedad subclínica local o a distancia. Los factores con más consistencia para predecir la recaída y la supervivencia son^{3,4}: la afectación capsular, el margen quirúrgico afecto, el Gleason posquirúrgico alto y el PSA pre-CIR alto. Aunque la presencia de márgenes quirúrgicos afectos es la indicación más frecuente de RT adyuvante, se disponen de pocos estudios que incluyan un grupo de control.

La evolución tras la recaída bioquímica, puede ser hacia una recidiva local o hacia enfermedad diseminada. D'Amico y col⁴, en un estudio sobre 862 pacientes, concluyó que los dos factores más influyentes sobre la recaída bioquímica son un PSA pre-CIR > 10 ng/ml y un Gleason > 7 posquirúrgico. Para Vargas y col.⁵ en un análisis sobre 133 pacientes, la presencia de márgenes positivos resultó ser un importante predictor de fallo bioquímico en el análisis multivariante.

Grossfeld y col³, revisó 1.383 pacientes intervenidos, observando mayor probabilidad de recaída bioquímica en caso de márgenes quirúrgicos afectos, independientemente del número y localización del margen positivo. Sin embargo, otros trabajos sí muestran la localización y extensión de los márgenes afectos, como factores influyentes sobre las tasas de control bioquímico.

Los factores con alto riesgo de progresión a distancia son el grupo de alto riesgo, el corto intervalo de supervivencia libre de enfermedad desde la prostatectomía y el rápido incremento de PSA (tiempo de duplicación del PSA 6-10 meses)². La afectación de las vesículas seminales se asocia tanto a una mayor incidencia de recaída local como a distancia.

Radioterapia Adyuvante

La RT adyuvante, en estudios retrospectivos, reduce las recidivas locales y es más eficaz que la RT de rescate, mejorando la supervivencia libre de recaída bioquímica hasta en un 20-25%, con un potencial impacto en la supervivencia global, pero no demostrado.

Para mejorar la ganancia terapéutica sería necesario identificar el grupo de pacientes con mayor riesgo de enfermedad microscópica residual en ausencia de enfermedad micrometastásica. La radioterapia adyuvante sobre la celda prostática, debería considerarse en situaciones de alto riesgo de persistencia de enfermedad subclínica y, por tanto, de fallo bioquímico o clínico. Este hecho se da cuando el PSA inicial >10 ng/ml, Gleason 8-10, márgenes positivos, afectación extracapsular e invasión de vesículas seminales. De todos ellos, el margen quirúrgico positivo es el factor predictor más potente de recidiva tras la prostatectomía, ya que el riesgo de fallo bioquímico a los 5 años alcanza el 40-60%.

D'Amico y col.⁴, en un estudio sobre 1.095 pacientes tratados con prostatectomía radical, encontró que, el estadio clínico inicial (>T2), el PSA inicial al diagnóstico (> 10 ng/ml), la velocidad anual de PSA preoperatoria (> 2 ng/ml) y un Gleason por biopsia entre 8 y 10, fueron factores asociados a la aparición de recidiva .

La eficacia de la radioterapia adyuvante en los pacientes con invasión de vesículas seminales (pT3b) consigue que el 50% permanezcan libres de enfermedad a los 5 años⁶.

Tabla 1- Resultados de diferentes series

Autor	Pacientes	T	Trat.	Resultados
<i>Anscher</i>	113 46	pT3/T4	CIR CIR+RT (56-65 Gy)	SLE 10 a 37% y fracaso local 40% SLE 10 a 55% y fracaso local 8%
<i>Valicenti</i>	97 52	pT3/T4	CIR CIR+RT 60Gy	SLRB 5a 55% SRLB 5a 89%
<i>Taylor</i> ⁶	75	pT1-4	RT	SLRB 5a 88% total (VS* +) 65%, y (VS*-) 95% Gleason (8-10) 77% y (2-7) 96% PSA>10 76% y PSA<10 100%
<i>EORTC</i> ⁷ 22911	1005	pT3N0 **	CIR vs CIR+RT 60Gy	SLRB 5a: 53 vs 74% ($p<0.0001$). Fallo Local: 15 vs 5% ($p<0.0001$) No diferencia: SG no Metástasis
<i>SWOG</i> ⁸	425	pT3N0	CIR vs CIR+RT 60-64 Gy	SRLB(media 3v10 años): ($p<0.001$) Fallo Local (media 10v14 años) $p=0.001$ No diferencia SG ni Metástasis

** hallazgos patológicos de invasión capsular, márgenes quirúrgicos positivos y/o afectación de vesículas seminales.

*VS= Vesículas seminales

Varios estudios han demostrado que la RT adyuvante aporta un beneficio de hasta el 30-88% en la reducción de riesgo de fallo bioquímico a los 5 años, así como un incremento del control local y de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes seleccionados de alto riesgo (tabla 1). Sin embargo, no queda claramente definido el impacto sobre la supervivencia global. Ya en 1986, Gibbons publicó un estudio en el que se observaba una tendencia a la mejoría en la supervivencia entre los pacientes tratados con RT adyuvante, aunque no estadísticamente significativa. Paulson y Anscher, encontraron en sus estudios, una tendencia inicial a la mejoría de supervivencia. Sin embargo, en análisis posteriores, con un tiempo de seguimiento más largo, este beneficio desapareció. No obstante, sí observaron mayor supervivencia libre de enfermedad y menor incidencia de metástasis a distancia. Hay dos estudios aleatorios, el EORTC 22911⁷, con pacientes pT3 y márgenes positivos, donde la RT aumenta la SLRB y el control locorregional significativamente a los 5 años, pero no la SG ni la supervivencia libre de metástasis.

sis, y el estudio del SWOG⁸ sobre 425 pacientes y con seguimiento a 10 años, que mejora la SLRB y la recaída clínica, pero no la SG ni la supervivencia libre de metástasis. No existe ningún ensayo aleatorio que demuestre una mejora estadísticamente significativa en supervivencia libre de metástasis o SG.

Por tanto, son necesarios estudios aleatorios y prospectivos, con largo tiempo de seguimiento, para llegar a determinar qué influencia puede tener la administración de RT adyuvante sobre la SG.

En la actualidad tres estudios aleatorizados están en marcha para valorar el papel de la radioterapia adyuvante:

1- El ensayo Fase III de la RTOG P-0011, con tratamiento adyuvante para pacientes de alto riesgo, pT2-3 N0 M0 y PSA previo a cirugía < 40, que aleatoriza: a) análogos LH-RH durante 2 años y 1 mes de antianandrógeno más RT hasta una dosis de 63-66 Gy b) RT exclusiva c) agonistas LH-RH durante 2 años (este brazo fue cerrado en diciembre 2003).

2- El estudio Fase III aleatorizado prospectivo del M.D. Anderson Cancer Center (ID 97-077), intenta dilucidar la aportación de la HT adyuvante tras prostatectomía con PSA posquirúrgico < 0.1 ng/ml.

3- El estudio Fase III aleatorizado (2204x) de la EORTC para determinar si la adición de HT 6 meses de Bloqueo Androgénico Completo (BAC) a la RT adyuvante postoperatoria, con dosis de 66 Gy, mejora la supervivencia libre de PSA, la de progresión clínica y la global.

RT de Rescate

Cuando se habla de radioterapia de rescate nos referimos a una de estas 3 situaciones : recaída bioquímica (PSA > 0.2 ng/ml) tras un PSA post-CIR indetectable, persistencia de niveles elevados de PSA post-CIR o recaída local con confirmación histológica. La situación en la que se obtienen mejores resultados con radioterapia lo constituye la recaída bioquímica tras cifras indetectables de PSA después de la cirugía, debido a una menor carga tumoral. Por el contrario, la peor situación tiene lugar con recaída local⁷. A este respecto, Vicini, publicó un estudio con

61 pacientes: 38 de ellos con RT adyuvante sobre lecho quirúrgico y los 23 restantes recibiendo RT de rescate cuando presentaron recaída bioquímica, recaída local o ante persistencia de PSA elevado. El análisis mostró en el grupo de RT adyuvante, una tasa de control bioquímico a 5 años del 67%, mientras que en el de RT de rescate fue del 24% cuando fueron tratados por recaída bioquímica o por persistencia del PSA y del 8% para los casos de recaída local.

En el mismo sentido, McCarthy publicó un 68% de controles con RT de rescate, cuando se administró a pacientes con aumento del PSA tras haber sido indetectable; mientras que el control conseguido en el grupo de persistencia de PSA, fue del 33%.

Por tanto, la radioterapia de rescate es eficaz para conseguir respuestas del PSA y mejorar la supervivencia libre de progresión⁹. Sin embargo, no hay estudios que demuestren que la RT de rescate mejore la supervivencia global o evite la enfermedad a distancia, aunque un estudio de Stephenson y col.¹⁰, sugiere que este tratamiento puede modificar la historia natural de los pacientes con elevación de PSA, incluso en los de alto riesgo de enfermedad a distancia. Se requieren, por consiguiente, estudios aleatorizados para investigar si la radioterapia de rescate puede prevenir las metástasis a distancia e incrementar la supervivencia en los pacientes con recaída tras la prostatectomía.

La RT de rescate puede, potencialmente, curar a los pacientes con recidiva tras la prostatectomía, sin embargo, no parece ser eficaz en el grupo de pacientes con alto riesgo de enfermedad diseminada. Tenemos la posibilidad de identificar los distintos factores pre y posquirúrgicos tanto bioquímicos, como clínicos y patológicos, de valor pronóstico y predictores de respuesta (tabla 2):

- PSA inicial previo a prostatectomía: velocidad anual PSA preoperatorio > ó < de 2 ng/ml.
- Gleason : 4-7 / 8-10.
- T3a / T3b.
- Márgenes negativos/positivos.
- Cambios del PSA postoperatorio: PSA pre-RT, tiempo de duplicación del PSA, velocidad del PSA, pendiente del PSA.

Tabla 2- Parámetros predictivos de recaída local y sistémica (European Association Urology 2007)

PARÁMETRO	RECAÍDA LOCAL	RECAÍDA SISTEMÁTICA
Tiempo fallo PSA		
≤ 1 año	7%	93%
1-2 años	10%	90%
>2 años	61%	39%
>3 años	74%	26%
TDPSA	11,7 meses	4,3 meses
Gleason		
2-4	0%	0%
5-6	55%	45%
7	39%	61%
8-10	11%	89%
Estadio Patológico		
≤pT2b	40%	60%
pT3 a R0	54%	46%
pT3 a R1	48%	52%
pT3b	16%	84%
pTxpN1	7%	93%

Tras el análisis de todos estos factores, podemos seleccionar los pacientes que se pueden beneficiar de la RT de rescate y aquellos que por su alto riesgo de metástasis sería adecuado asociar HT a la RT. Además, estos factores nos facilitan la predicción de la progresión de PSA tras rescate con radioterapia y la predicción del riesgo de metástasis.

D`Amico y col.⁴ encuentran que, los pacientes con una velocidad de PSA preoperatoria anual > 2 ng/ml, pueden tener tiempos más cortos hasta la aparición de recidiva y mayor riesgo relativo de mortalidad por cáncer de próstata o por otra causa.

La presencia de márgenes quirúrgicos positivos se considera como un factor predictivo de buena respuesta a la RT de rescate. Grossfeld y col.³ y Katz y col.⁹, ponen de manifiesto que la recidiva es secundaria a enfermedad residual pélvica. Más de la mitad de los pacientes con márgenes positivos y Gleason 8-10 pueden beneficiarse de una larga respuesta a la RT de rescate.

Unas cifras elevadas del PSA pre-RT, tienen una influencia negativa en los resultados de la RT de rescate, considerándose en múltiples estudios que el rango entre 0.6-4 ng/ml es el corte para incluir pacientes en ensayos clínicos y poder predecir una mejor respuesta a la RT de rescate⁹, siendo adecuado dividir en grupos, según las cifras de PSA pre-RT: ≤ 1 ng/ml, entre 1-2 ng/ml y ≥ 2 ng/ml. La American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), considera que la cifra de corte adecuada de nivel de PSA pre-RT es de 1.5 ng/ml, ya que la probabilidad de supervivencia actuarial libre de progresión a los 4 años cuando el PSA pre-RT > 2 ng/ml es de sólo el 12-25%.

Uno de los factores pronóstico y predictivo más importantes de riesgo de progresión local, sistémica y mortalidad por causa-específica es el tiempo de duplicación del PSA (TDPSA). La mediana de supervivencia tras fallo de PSA en pacientes con TDPSA < 3 meses es de 6 años. Cuando los tiempos de duplicación son mayores de 6-12 meses, el riesgo será, primordialmente, de recaída local, mientras que si son menores de 6-10 meses, existe un mayor riesgo de enfermedad metastásica.

Leventis y col.¹¹, en un estudio con 95 pacientes con recaída local tras CIR, de los cuales 49 recibieron RT de rescate, observó entre estos últimos, una supervivencia libre de enfermedad bioquímica del 43% a 5 años y concluyeron además que, en los pacientes con un TDPSA $> 11,8$ meses, la supervivencia libre de enfermedad era significativamente más alta que en pacientes con tiempos de duplicación más cortos.

Roberts y col.¹², analizando 879 fallos bioquímicos (31%) tras 2.809 prostatectomías, identifica que el tiempo de duplicación del PSA es el factor pronóstico más importante para recaída local y sistémica.

Por tanto, parece aconsejable que los pacientes con alto riesgo de recidiva local, podrán beneficiarse de RT local y aquellos con factores de alto riesgo de enfermedad metastásica deberían recibir tratamiento sistémico hormonal asociado.

Katz y col.⁹, identifican los factores que podrían predecir la respuesta bioquímica tras RT rescate con 66 Gy, en un grupo de 116 pacientes con fallo bioquímico, estos factores fueron el PSA > 0.6 ng/ml, márgenes

positivos, Gleason > 7 y afectación de vesículas seminales. La supervivencia actuarial libre de recaída bioquímica, cuando se asocian 3 ó 4 factores, fue del 0% a los 4 años, del 21.8% cuando se asociaron 2, del 73% con 1 y del 94.4% si no tuvieron ninguno.

Stephenson y col.¹⁰, analizaron una serie de 501 pacientes, tratados con RT de rescate sobre la celda prostática, con una mediana de dosis de 64.8 Gy (rango 37.8-75.6 Gy), con el objetivo de determinar qué pacientes pueden beneficiarse de la RT rescate e identificar variables pronósticas asociadas a una mayor duración de la respuesta. El 96% de los pacientes presentaban PSA pre-RT \geq 0.2 ng/ml y los restantes (4%) recibieron tratamiento RT antes de alcanzar 0.2 ng/ml, pero con al menos dos incrementos consecutivos de PSA a niveles de 0.1 ng/ml o mayor. En el 32% persistían niveles detectables de PSA tras la prostatectomía radical. En el 21% existía recidiva local confirmada por biopsia. Recibieron hormonoterapia neoadyuvante (17%), durante una mediana de 3 meses (rango 1-6 meses) y la mediana de seguimiento fue de 45 meses.

El 50% presentaron progresión de la enfermedad, el 10% desarrollaron enfermedad metastásica, el 4% fallecieron por su cáncer de próstata y el 4% fallecieron por enfermedad intercurrente. La supervivencia actuarial global a los 7 años fue del 82% y por causa-específica fue del 90%. Un total de 339 pacientes tuvieron respuesta completa al tratamiento RT de rescate \pm HT neoadyuvante. De los que presentaron progresión de PSA, la mediana de tiempo hasta dicha recaída fue de 12,5 meses.

En el análisis univariante, las variables predictoras de progresión de PSA tras RT de rescate fueron: PSA pre-CIR, Gleason, PSA pre-RT, márgenes negativos, TDPSA \leq 10 meses, invasión de vesículas seminales y persistencia de niveles detectables de PSA post-CIR. En el análisis multivariante, la progresión de PSA se asoció a: Gleason \geq 8, PSA pre-RT $>$ 2 ng/ml, márgenes quirúrgicos negativos, TDPSA \leq 10 meses e invasión de vesículas seminales. El estudio corroboró lo publicado por Katz y col.⁹, hallando que los pacientes con PSA pre-RT \leq 0,6 ng/ml, presentan mejor pronóstico que aquellos con cifras superiores.

Cuando los pacientes recibían RT de rescate de forma precoz con PSA pre-RT \leq 2 ng/ml, con Gleason 4-7, márgenes negativos y TDPSA>10 meses, obtenían PLP a 4 años del 64% (22% si márgenes negativos).

Por el contrario, cuando la RT se administraba de forma tardía, con cifras de PSA superiores a 2 ng/ml, el Gleason, el estado de los márgenes y el TDPSA dejaban de influir sobre los resultados, obteniéndose una PLP a 4 años del 20%.

Por tanto, con este estudio demostraron que subgrupos de pacientes con enfermedad de alto grado y/o TDPSA rápido, que en principio podrían considerarse no curables, pueden conseguir respuestas duraderas si se administra RT de rescate de forma precoz, tal como ya habían demostrado estudios anteriores. Con estos hallazgos se sugiere que la RT de rescate podría prevenir la enfermedad a distancia en pacientes de alto riesgo.

El hecho de obtener mejores resultados cuando se presentan márgenes quirúrgicos positivos, se explica porque, en estos casos, existe mayor probabilidad de que la recaída se deba exclusivamente a la enfermedad residual pélvica y, por tanto, obtienen un mayor beneficio del tratamiento RT local que aquellos con márgenes negativos, en los que el aumento de PSA pudiera provenir de enfermedad a distancia.

De los pacientes que se mantuvieron libres de enfermedad durante al menos 4 años tras RT de rescate, el 15% presentaba Gleason 8-10, el 38% tenía un TDPSA< 10 meses y el 70% habían recaído antes de 12 meses tras la CIR. Estos datos contrastan con los criterios propuestos por Partin en los que pacientes con Gleason 8-10, invasión de vesículas seminales, afectación ganglionar y TDPSA rápido, debían asociarse a enfermedad metastásica, mientras que los casos de Gleason bajo, enfermedad confinada a próstata, velocidad de PSA baja y periodo libre de enfermedad tras CIR mayor de 3 años, debían asociarse con recaída local y baja probabilidad de enfermedad a distancia. Así, Stephenson y col.¹⁰, concluyen a este respecto, que existe un grupo de pacientes con recidiva recurrente agresiva, que en un inicio puede estar aún confinada a pelvis y que se beneficiarían de RT siempre que se administrara de forma precoz tras la recaída.

Hormonoterapia y Radioterapia

Tras el análisis de los factores de riesgo, parece lógico la creación de un subgrupo de pacientes, en los que la asociación de HT adyuvante pudiera mejorar la baja probabilidad de estar libres de progresión cuando se aplica RT exclusiva.

El ensayo Fase III-RTOG-9601, mediante radioterapia hasta 64.8 Gy sobre volumen inicial de la próstata, distribuye aleatoriamente a Bicalutamida durante 2 años frente a placebo, en pacientes con elevación del PSA tras prostatectomía e incluye pacientes con PSA entre 0.3-4 ng/ml, estadio patológico pT3 N0 ó pT2 N0 con márgenes positivos, ó T2 sin márgenes positivos pero con biopsia positiva de la celda prostática o anastomosis.

King y col.¹³, en un estudio retrospectivo sobre 122 pacientes con fallos de PSA tras prostatectomía, asocian en 53 pacientes bloqueo androgénico completo durante 2 meses previos y 2 meses concurrentes con la RT de rescate. Obtiene una supervivencia libre de fallo bioquímico del 57% a los 5 años y una supervivencia global del 100% a los 5 años. En los restantes 69 pacientes, que sólo recibieron RT, la supervivencia libre de fallo bioquímico baja al 31% a los 5 años y la supervivencia global al 87% a los 5 años.

Podemos decir que la HT asociada a la RT, posiblemente aporte mejoría en la supervivencia global. No obstante, el beneficio de la HT en los pacientes con recaída bioquímica no queda claro, así como tampoco lo está el momento óptimo de introducirla.

El análisis de las posibles ventajas del tratamiento hormonal precoz frente al tardío, debería ser evaluado mediante estudios aleatorios prospectivos, además, la introducción precoz de la HT puede tener un impacto sobre la biología tumoral y facilitar la aparición de clones celulares resistentes.

El ensayo de la EORTC 30943 (cerrado en abril de 1998) pretende investigar el papel de la HT introducida de forma inmediata vs. tardía, en pacientes asintomáticos con fallo bioquímico tras prostatectomía y/o radioterapia.

Técnica Radioterapia

El estudio aleatorio fase III de la EORTC 22911⁷, especificaba dos volúmenes de tratamiento. Un primer volumen (PTV1), englobando el lecho quirúrgico desde límite superior de vesículas seminales hasta ápex prostático más un margen de seguridad que incluyera enfermedad microscópica, movimientos fisiológicos y errores de colocación del paciente. Un segundo volumen (PTV2), circunscrito al lecho de próstata más un margen de seguridad reducido, especialmente en sentido craneal, siempre que las vesículas seminales no estuviesen afectadas. Las dosis prescritas fueron: 50 Gy al PTV1 y sobreimpresión de 10 Gy al PTV2, totalizando una dosis de 60 Gy sobre lecho prostático.

En la mayoría de estudios publicados, la dosis total prescrita es de 60-70 Gy, y el volumen irradiado se ha limitado en los últimos años al área de anastomosis, disminuyendo así la morbilidad asociada a campos de tratamiento más grandes¹⁴.

Eisbruch y col.¹⁵ no encontró diferencias en sus resultados, entre pacientes en los que se trató la pelvis y el lecho quirúrgico. Así, la indicación de irradiar toda la pelvis podría quedar limitada a pacientes con Gleason ≥ 7 , afectación de vesículas seminales o afectación de ganglios linfáticos pélvicos. En estos casos, el volumen de tratamiento comprendería desde la bifurcación de ilíacas comunes, administrando una dosis de 45-50 Gy mediante 4 campos AP-PA y laterales. Posteriormente, se administraría sobreimpresión sobre lecho prostático hasta completar la dosis total.

Valicenti y col.¹⁶ encontró que los mejores resultados se obtuvieron con dosis $> 64,8$ Gy en casos de RT de rescate y con dosis $\geq 61,5$ Gy cuando se administra de forma adyuvante. No existen publicaciones que apoyen la administración de dosis superiores a 70 Gy.

Complicaciones de la Radioterapia

Diferentes publicaciones apuntan a que las complicaciones de la asociación de CIR más RT adyuvante son comparables a las observadas tras CIR exclusiva, excepto en lo referente a la proctitis-cistitis radioinducida. En la bibliografía revisada, las frecuencias de complicaciones publicadas son bajas, resultando los casos de toxicidad grado 3-4 tan sólo ocasionales y la tolerancia a la asociación

de tratamientos muy alta. La incontinencia urinaria similar a la CIR exclusiva con un rango de incidencia de 2-25%. La incidencia de urgencia miccional es mayor en caso de tratamiento con RT adyuvante (12-15%) frente a la CIR sola (5-10%).

La incidencia de estenosis y complicaciones quirúrgica no son significativamente mayor que con la CIR exclusiva. La disfunción erétil es posiblemente mayor cuando se asocia RT con dosis mayor de 55 Gy a una CIR con conservación de las bandeletas, conservándose la potencia en el 59% entre los casos que recibieron RT adyuvante, versus al 89% con CIR exclusiva.

Conclusiones

1. La RT adyuvante es eficaz en pacientes con PSA inicial > 10 ng/ml, Gleason 8-10, márgenes positivos, afectación extracapsular, afectación de las vesículas seminales y velocidad anual de PSA preoperatorio > 2 ng/ml, por la alta probabilidad de persistencia de enfermedad subclínica y, por tanto de tener fallo bioquímico o clínico. No hay evidencia de que incremente la supervivencia global.
2. La RT adyuvante ofrece mejores resultados que la RT de rescate, con una reducción en la tasa de fallos y con un incremento de la supervivencia libre de recaída bioquímica de hasta el 90%, frente al 50% o menor en caso de RT de rescate. No hay estudios aleatorios.
3. Los peores resultados se obtienen en el grupo de pacientes con persistencia de PSA tras prostatectomía.
4. Aunque el paciente ideal para RT de rescate es aquel que la velocidad del PSA pretratamiento es de 2 ng/ml año o menos, intervalo recaída > 3 años, Gleason \leq 7, bordes afectos, no invasión vesículas seminales, pN0, PSA preRT <1 ng/ml y el tiempo de doblaje \geq 12 meses, la RT de rescate ofrece también la posibilidad de curar pacientes con PSA pre-RT < 2ng/ml, y con alto riesgo de enfermedad diseminada: Gleason 8-10 y márgenes positivos pero asociado a TDPSA > 10 meses. En estos casos, se puede alcanzar una alta probabilidad de estar libre de progresión a los 4 años. Si se asocian estos factores con TDPSA <10 meses la

PLP se reduce de forma considerable.

5. La supresión androgénica asociada a la RT adyuvante, probablemente puede eliminar la enfermedad sistémica oculta y a la vez conseguir un efecto aditivo, para la mejoría del control local. Además, posiblemente aumenta la supervivencia global. Se pueden seguir los mismos criterios que se usan en la asociación con RT radical.

6. Es adecuado asociar HT a la RT de rescate, o incluir en ensayos clínicos a los pacientes con PSA pre-RT > 2 y/o con factores pronósticos negativos (Gleason alto, con márgenes negativos, afectación de vesículas seminales, TDPSA < 10 meses con márgenes negativos, TDPSA < 10 meses con Gleason 8-10), dada la baja probabilidad, en estos casos, de estar libre de progresión utilizando RT exclusiva.

7. El CTV incluiría siempre el lecho prostático, siendo discutible la inclusión del área de las vesículas seminales y áreas ganglionares, que dependería de los hallazgos anatomopatológicos. El área de las vesículas cuando estén afectas y las áreas ganglionares con afectación de ganglios linfáticos pélvicos y dudosos con Gleason 8-10 o afectación de vesículas seminales. En estos casos, el volumen de tratamiento comprendería desde bifurcación de ilíacas comunes, administrando una dosis de 45-50 Gy. Posteriormente, se administraría una sobreimpresión sobre lecho prostático hasta completar la dosis total siempre ≥ 66 Gy.

8. Es necesario proponer nuevos ensayos aleatorios prospectivos para:

- Dilucidar la aportación de la RT a en la prevención de metástasis y en el incremento de la supervivencia.
- Determinar el momento de iniciar la RT: adyuvante, recaída bioquímica o clínica
- Determinar el efecto aditivo y la mejora de resultados al asociar HT a la RT adyuvante o de rescate.
- Establecer el momento óptimo de introducción y tiempo de la HT.
- Resolver si los resultados ofrecidos por la RT de rescate son comparables a los Rde la RT adyuvante en pacientes de alto riesgo.

Bibliografía

1. Blute ML, Bergstrahl EJ, Partin AW, et al: Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164:1591-1595.
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999, 281 (17): 1591-7.
3. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, et al: Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol* 2000. 163: 1171-1177.,
4. D'Amico AV, Chen Ming-Hui, Roehl KA et al: Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy .*New England Journal* 2004. 351:125-135.
5. Vargas C, Kestin L, Weed D, et al: Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol.61, No 3, pp. 714-724.
6. N.Taylor, JF Kelly, D A Kuban, et al: Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2003; 56, 3; 755-763
7. Collette L, van Poppel H, Bolla M et al: Patients at high risk of progression after radical prostatectomy : Do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911) *European Journal of Cancer*, 2005 vol. 41, pp. 2662-2672.
8. Thompson I, Tangen C, Paradiso J et al: Adjuvant radiotherapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2006;296:2329-35
9. Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al: Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Clin Oncol*. 2003 Feb 1; 21(3): 483-9.
10. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al: Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *JAMA*. 2004, 291: 1325-1332.
11. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al : Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001, 19: 1030-1039.,
12. Roberts SG, Blute ML, Bergstrahl EJ, et al: PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 2001;76 : 571-572.

- 13.** King CR, Presti JC, Gill H, Brooks J, et al: Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59; 341-347.
- 14.** Lennernäs B, Edgren M, Häggman M et al: Postoperative Radiotherapy after prostatectomy. A review. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 10-15.
- 15.** Eisbruch A., Perez CA., Roessler CH, et al : Adyuvant irradiation after prostatectomy for carcinoma of the prostate with positive surgical margins. *Cancer* 1994, 73 : 384-387.
- 16.** Valicenti RK, Gomella LG, Pérez CA. et al: Radiation therapy alter radical prostatectomy: a review of the sigues and options. *Seminars in Radiation Oncology*, 2000, 13, No 2 : 130-140.

capítulo 16

Comparación entre Cirugía, RT externa y BT en el Tratamiento Localizado del cáncer de Próstata

Javier Maldonado Pijoan
Servicio de Oncología Radioterápica
HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON - BARCELONA

CONTENIDO

Prostatectomía radical o radioterapia frente a observación. Resultados actualizados • Tratamientos locales • Resultados entre especialidades
• Análisis de la calidad de vida entre tipos de tratamientos

Los pacientes con un carcinoma de próstata localizado recientemente diagnosticado se enfrentan a un desconcertante abanico de posibilidades terapéuticas potencialmente curativas. Durante los últimos 15 años, tanto la prostatectomía radical como varias formas de irradiación externa o braquiterapia se han barajado como opciones razonables. Todas tienen unas tasas similares de control bioquímico y supervivencia global con una aceptable toxicidad. De forma adicional, cada opción se subdivide en una serie de técnicas: prostatectomía retropúbica versus perineal, laparoscópica o robótica; radioterapia conformada versus radioterapia con intensidad modulada, implante temporal versus permanente; fotones versus protones; ¹²⁵I o ¹⁰³Pd; hormonoterapia neoadyuvante con irradiación externa; prostatectomía radical con irradiación adyuvante y braquiterapia con irradiación externa.

Como podemos ver, comparar estas técnicas es difícil porque además pueden depender de la experiencia de cada centro.

Los parámetros a comparar deben ser lo más objetivos posibles y deberían incluir factores sobre el control tumoral, la morbilidad, la calidad de vida, la posibilidad de rescate tras el fallo del primer tratamiento, los efectos tardíos y el coste.

De éstos, el más importante es el control tumoral ya que es la base del índice terapéutico, es decir, la morbilidad que se puede asumir en función del beneficio clínico. Como es lógico, este tipo de comparaciones se efectúan mejor en ensayos clínicos controlados ajustando los factores pre-tratamiento de una forma equitativa entre los grupos de estudio.

Cada vez más el perfil biológico de dos tumores clínicamente iguales, con los parámetros clínicos de valoración, es más diverso. Actualmente el decir cáncer de próstata localizado no es más que afirmar que no es metastásico pudiendo abarcar un espectro desde bajo riesgo hasta de muy alto riesgo. De ahí el gran interés de estimar un riesgo para enfermedad metastásica y para control local con instrumentos validados como las tablas de Partin modificadas, los grupos de riesgo d'Amico o bien los nomogramas de Kattan. Sólo así se pueden comparar resultados entre modalidades terapéuticas de una forma clara.

Prostatectomía Radical o RT frente a Observación. Resultados Actualizados

Los resultados en la bibliografía son a veces poco claros y dependen del tiempo de seguimiento. Por ejemplo, en el 2002 se publicó un estudio escandinavo de prostatectomía radical frente a observación, en 695 pacientes menores de 75 años diagnosticados de un carcinoma de próstata localizado bien o moderadamente diferenciado. Se demostró una ventaja en el brazo de la prostatectomía radical en la supervivencia libre de metástasis y supervivencia enfermedad específica, pero sin traducirse en una mejoría de la supervivencia global o en una ganancia en la calidad de vida¹. Tres años más tarde se ha publicado una actualización en que cambia considerablemente algunos puntos clave. A los diez años, la prostatectomía radical reduce significativamente la mortalidad global (reducción absoluta del riesgo del 5%; $p=0.01$) y la cáncer-específico (reducción absoluta del riesgo del 5,3%; $p=0.04$), pero sobre todo el riesgo de metástasis (reducción absoluta del riesgo del 10,2%; $p=0.004$) y de la progresión clínica (reducción absoluta del riesgo del 25,1%; $p<0.001$). En el grupo de prostatectomía radical, la radioterapia paliativa fue menos necesaria así como la indicación de tratamiento hormonal y de laminectomía².

La situación puede ser más compleja, si cabe, en pacientes con tumores prostáticos de grado bajo o moderado, en que el beneficio de la supervivencia para algunos autores sólo se produce en pacientes menores de 65 años. La Universidad de Michigan (EE.UU.) ha publi-

cado recientemente un análisis de 71.602 hombres con cáncer de próstata registrados en trece bases de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End results registries*)³. Cuantificaron la incidencia de tratamientos curativos locales entre los hombres con factores de riesgo más favorables y los confrontaron a los datos de pacientes que habían sido tratados de una forma expectante. Del número inicial de pacientes identificaron 24.405 que habían recibido un tratamiento local como primera modalidad terapéutica, 13.537 habían sido tratados con finalidad curativa (55%), y el 81% de ellos con radioterapia. Asumiendo por los autores que la conducta expectante inicial puede ser apropiada en estos pacientes, 2.564 (10%) fueron sobre tratados con prostatectomía y 10.973 (45%) con radioterapia de forma aparentemente innecesaria.

Tratamientos Locales

A. LA VISIÓN DEL URÓLOGO

La prostatectomía radical es el único método que permite una exéresis precisa y selectiva del tejido tumoral originado en la próstata con la preservación de las estructuras vecinas, incluido el espacio neurovascular y el sistema esfinteriano. El estudio seriado y minucioso de la pieza de prostatectomía muestra que, incluso en tumores localizados como en los pT2, el margen al espacio neurovascular o al esfínter es de apenas 1 mm. La radioterapia, por el momento no puede ser tan selectiva como para destruir elementos tumorales y preservar estructuras a menos de un milímetro. La radiotherapy basa su precisión en técnicas de imagen, siendo éstas poco específicas para diferenciar tejido sano o tumoral.

Los urólogos se han interesado en la anatomía exacta de la próstata en los últimos 25 años (membranas, fascículos de las bandeletas neurovasculares y esfínter, estructura de la cápsula y la anatomía del ápex prostático entre otros).

Consideran la prostatectomía radical con preservación de los haces neurovasculares como la técnica de elección para preservar tanto la función sexual como esfinteriana, por lo que debe ser considerada como la técnica de elección frente a un carcinoma de próstata órgano-confinado sobre todo si el paciente es joven. Sin embargo, la experiencia del urólogo y el volu-

men de casos del centro es crítica para obtener resultados óptimos.

En series recientes, la media de edad de los pacientes intervenidos estaba entre los 58 y los 61 años. La mortalidad perioperatoria es prácticamente cero. La tasa de transfusión es menor al 1% y la incidencia de lesión rectal o vesical es inferior al 1%. El promedio de estancia oscila entre 2 y 6 días.

Al conocer las características de la lesión de forma exacta se puede indicar un tratamiento adyuvante o bien controles de una forma más racional.

En resumen, para los urólogos, la cirugía es el tratamiento de elección para tumores hasta T2 en pacientes jóvenes y sexualmente activos. Los estudios de calidad de vida muestran un patrón estable en el tiempo de las funciones urinarias y sexuales y por supuesto, la tasa de curación ronda el 90% a los 10 años para este tipo de pacientes⁴.

B. LA VISIÓN DEL ESPECIALISTA EN BRAQUITERAPIA

Los datos de los resultados a largo plazo de los pacientes con carcinoma de próstata de riesgo bajo e intermedio tratados con un implante permanente, muestran una equivalencia respecto a los tratados con un prostatectomía radical. Esto es así siempre y cuando la calidad del implante sea óptima, es decir si la B.E.D >150 Gy. Existen diferentes opciones en cuanto a la selección de isótopos, la combinación con radioterapia externa y/o hormonas. Hasta la fecha no hay datos que indiquen una ventaja para cualquier combinación frente a la braquiterapia sola en pacientes con carcinoma de próstata de riesgo bajo o moderado.

Los efectos colaterales tras un implante permanente deben tenerse en cuenta en el proceso de información del paciente. La mayoría de hombres experimentan algún grado de molestias urinarias durante 6 a 10 semanas tras el implante. La mayoría de estos síntomas se controlan con bloqueadores alfa. Sin embargo, existe un componente subjetivo y objetivo en cuanto a percepción de síntomas que se asocia a un malestar considerable. La retención aguda de orina se produce entre el 3% al 10% de los casos y suele ser autolimitada. El sangrado rectal como efecto tardío puede ocurrir entre el 5 y 7% de los pacientes. La preservación de la

potencia sexual está ligada al estado pretratamiento y a la edad del paciente.

Diferentes instituciones han publicado sus datos a largo plazo con implantes permanentes. Los resultados son equiparables entre ellas, a pesar de emplear diferentes definiciones de recidiva bioquímica, y comparables a los de la prostatectomía radical cuando se analizan en grandes bases de datos multiinstitucionales⁵.

C. LA VISIÓN DEL ONCÓLOGO RADIOTERÁPICO

La radioterapia externa ha sido la modalidad de tratamiento más empleada para el tratamiento de cáncer de próstata con radiaciones ionizantes durante muchos años. Las mejoras técnicas recientes, tanto en la planificación del tratamiento como en la administración del mismo, han hecho mejorar el índice terapéutico de una forma sustancial. Debido a la historia natural de esta enfermedad y al tiempo de seguimiento necesario, los datos que se analizan en la actualidad han sido generados con técnicas que casi podemos considerar del pasado. Por lo tanto, aún se espera obtener mejores resultados con la tecnología que se emplea hoy en día.

La irradiación externa obtiene resultados equivalentes frente a modalidades como la cirugía, los implantes o las conductas expectantes pero con una penalización menor en la calidad de vida durante y después del tratamiento. La falta de información de la pieza de la prostatectomía no es una dificultad insalvable ya que los volúmenes de irradiación se planifican en función del riesgo de afectación capsular o de las vesículas seminales. La edad y comorbilidad no suelen ser un obstáculo para esta modalidad terapéutica. Existe una buena difusión de conocimientos y un proceder relativamente consistente entre centros en cuanto a la planificación del tratamiento y la administración del mismo, por lo que la curva de aprendizaje es menos selectiva que las otras especialidades.

Los resultados en cuanto supervivencia libre de recidiva bioquímica varían entre el 80-90% a los 5 años para pacientes tratados con tumores de bajo riesgo y radioterapia con dosis altas sin bloqueo androgénico. El fallo de PSA para pacientes con riesgo intermedio es aproximadamente un 10% mayor, aunque un curso corto de tratamiento hormonal combinado con RTE beneficia significativamente a este grupo de pacientes.

El rendimiento clínico es excelente con una mortalidad por cáncer de próstata del 1-4% a los 8 años para pacientes con tumores de riesgo bajo e intermedio respectivamente. Las tasas de complicaciones también son bajas con las técnicas de tratamiento actuales, en el rango del 1% para las toxicidades de grado 3 y 5 % para las de grado 2 rectales y 1% para las de grado 3 y 10% para las de grado 2 urinarias.

Por lo tanto, para el oncólogo radioterápico especialista en irradiación externa, esta técnica es altamente eficaz y ampliamente aplicable a este tipo de población. De forma adicional, el gran volumen de mejoras técnicas y el mejor conocimiento de la enfermedad sólo pueden mejorar los resultados⁶.

Resultados entre Especialidades

Los ensayos clínicos que han intentado comparar la prostatectomía radical y la radioterapia externa han fracasado a la hora de demostrar que técnica es más ventajosa para el paciente. Existe un único estudio aleatorio al respecto publicado en 1982 en que demostró una ventaja para la prostatectomía radical, pero este estudio nunca ha sido aceptado por la comunidad por los artefactos en la distribución aleatoria y los pésimos resultados obtenidos en el brazo de la radioterapia⁷.

No obstante, durante la pasada década se han recogido numerosas experiencias en que salvando las dificultades inherentes cuando se comparan estudios no aleatorios, y gracias al control de los factores pronóstico por el análisis multivariado, pueden ofrecer una visión entendedora del control tumoral en pacientes tratados de una forma contemporánea con diferentes técnicas.

A. DEFINICIÓN DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

Debido a que la glándula prostática permanece *in situ* tras la radioterapia radical, el antígeno prostático específico (PSA) no cae a niveles indetectables, tal como ocurre tras la prostatectomía radical. La medición de los niveles de PSA tras la radioterapia es el método más ampliamente empleado para evaluar el resultado de éste tratamiento,

pero la sensibilidad y especificidad del método para predecir un evento clínico son imperfectas y abiertas al debate.

La elevación del PSA es el signo más común de recidiva tras la radioterapia, pero puede indicar un fallo local, regional, a distancia o bien una combinación de ambos. El nivel de PSA en suero se correlaciona con el tumor residual, por lo que éste parámetro se emplea como objetivo principal en la respuesta al tratamiento en cáncer de próstata. El valor de la respuesta del PSA se ha documentado en diferentes estudios⁸. El uso de hormonoterapia adyuvante hace que la interpretación del valor del PSA sea poco fiable ya que depende de la producción hormonal más que de la presencia o ausencia de tumor. Los trabajos publicados en la primera era del PSA (inicios de los 90) solían enfatizar la necesidad de valores normales (<4.0 ng/ml) o bien otros valores umbral (tales como 2 ng/ml ó 1 ng/ml). Esta falta de estandarización hizo imposible comparar resultados entre instituciones.

♦ *Definiciones de recidiva bioquímica*

En 1994, una comisión de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) fue instituida para desarrollar una definición estandarizada para el fallo de PSA tras la radioterapia externa. En 1996, ASTRO esponsorizó una conferencia de consenso con el mismo fin. Un panel de expertos que incluía oncólogos radioterápicos, urólogos, estadísticos y oncólogos médicos crearon una definición consensuada y estandarizada que permitió comparar resultados de diferentes series e instituciones⁹.

De forma simple, el consenso de la ASTRO definió el fallo de PSA los 3 aumentos consecutivos del PSA tras un nadir con la fecha del fallo establecida como el punto medio entre la fecha del nadir y el primer aumento del PSA o bien cualquier incremento suficientemente importante para motivar un tratamiento de rescate. En la primera conferencia de consenso se alcanzaron tres conclusiones adicionales:

- 1."El fallo bioquímico, por sí, no es una justificación para iniciar un tratamiento adicional";
- 2."Es, sin embargo, un objetivo de estudio precoz para estudios clínicos";
- 3."Ninguna definición de fallo de PSA, hasta la fecha, es válida como predictiva para progresión clínica o supervivencia".

Los problemas más importantes de esta definición eran que los datos retrospectivos sesgaban de forma importante la estimación por Kaplan y Meyer de la supervivencia libre de eventos y que ésta dependía del tiempo de seguimiento, por lo que series con diferente tiempo de seguimiento no podían ser comparadas. Segundo, quedó claro desde el comienzo que ésta definición no podía ser vinculada a progresión clínica, supervivencia o intervenciones terapéuticas. Además, a pesar del hecho que esta definición se generó con pacientes que no habían sido sometidos a braquiterapia u hormonoterapia, se empleó en estos escenarios.

Con la finalidad de mejorar la definición de fallo bioquímico vigente hasta entonces, la ASTRO de nuevo reunió a una comisión de expertos en el 2005 en Phoenix, Arizona (EE.UU.). Se establecieron unas premisas básicas: la definición creada no debía ser de carácter individual sino colectiva y que debía ser útil en pacientes que habían recibido una deprivación androgénica con un esquema de corta duración. Esta definición no se aplica a pacientes con seguimiento tras prostatectomía, radioterapia de rescate o crioterapia.

♦ ***Recidiva bioquímica y radioterapia externa exclusiva***

Para pacientes con enfermedad localizada tratados con radioterapia exclusiva D.Kuban¹⁰, recopiló los datos de nueve instituciones incluyendo 4.839 pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata T1-2. Con una mediana de 6.3 años de seguimiento, aproximadamente en un tercio de los pacientes se obtuvo un nadir de <0.5 ng/ml, un tercio entre 0.5 y 1.0 ng/ml y en el resto el nadir fue >1.0 ng/ml. Existen diferencias en el riesgo de recidiva en función de si se adopta la definición con valores de PSA retrospectivos o bien si se adopta la fecha de la recidiva de forma prospectiva. También evidenció en esta serie que el valor de los aumentos del PSA transitorios se producía en un 26% de los pacientes en los primeros 5 años con un valor medio de 0.7 ng/ml. La definición con medición retrospectiva de los valores del PSA es sensible al tiempo de seguimiento. Esta sensibilidad puede desaparecer si se adoptan definiciones con valores prospectivos. Existen diferentes modelos de definición más sensibles y específicos, pero un buen modelo podría ser considerar el nadir + 2 ng/ml. Este valor es más sensible, específico, robusto y generalizable para pacientes con riesgo bajo,

intermedio y alto. Por el contrario, la definición ASTRO empeora de forma progresiva con el aumento de los grupos de riesgo de los pacientes. Es de destacar que con un tiempo de seguimiento corto, los resultados usando nadir +2 se ajustan más a eventos clínicos que con la definición ASTRO del 1996, pero con un seguimiento largo, esta última definición de recidiva bioquímica, tiende a ser mejor.

♦ ***Nivel del nadir de PSA y técnicas de tratamiento***

Los niveles del nadir de PSA dependen de la técnica de radiación empleada. Por ejemplo, los niveles de nadir oscilan entre 0,6 ng/ml para pacientes tratados con 70 Gy de irradiación externa, a 0,3 ng/ml para pacientes tratados con 79 Gy, a 0,1 ng/ml o menos para los que fueron tratados con irradiación externa e implante permanente de próstata. El grado de ablación prostática es diferente si se emplea la irradiación externa o la combinación de ésta con la braquiterapia, tal como se evidencian en los estudios de resonancia magnética endorrectal espectroscópica. Estos hechos implican que una sola definición de fallo puede no ser válida para todas las modalidades terapéuticas. El empleo de la definición como fallo bioquímico de nadir +2 ó +3 podría mantener la tasa de falsos positivos entre el 3% y el 5%¹¹.

♦ ***Recomendaciones finales del Consenso de la ASTRO del 2006***

Las recomendaciones finales⁹, fueron considerar un incremento de 2 ng/ml o más sobre el nadir de PSA (definido como el valor más bajo conseguido) como el estándar actual para definir un fallo bioquímico en pacientes tratados con radioterapia con o sin un curso corto de hormonoterapia. La fecha de fallo debe ser comunicada de forma prospectiva, no retrospectiva. Sin embargo, se deben descartar errores de laboratorio o episodios de prostatitis en que el PSA desciende tras el uso de antibióticos. Los pacientes que no cumplen estos criterios de fallo bioquímico, pero en los que se emplean tratamientos de rescate como la deprivación androgénica, la prostatectomía radical o la crioterapia, deben ser considerados como fallo del tratamiento en el momento que se obtiene una biopsia positiva o bien se administra la terapia de rescate. Para los pacientes que han recibido hormonoterapia, la definición del Consenso de la ASTRO de 1996 es inapropiada. Esta definición puede seguir empleándose en los pacientes sometidos a irradiación externa o braquiterapia como monoterapias, siempre y cuando el seguimiento sea apropiado.

Para ello se deben citar los datos del seguimiento medio y de dos años antes. Por ejemplo, si la mediana de seguimiento es de sólo 5 años, deben citarse los datos del control a los 3 años. De este modo, para comunicar los datos de control bioquímico a los 5 años se requiere un seguimiento mínimo de 7 años.

B. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA

Una de las experiencias seminales es la publicada por Kupelian y col.¹² en la que de forma multicéntrica recoge los datos de 3.000 pacientes tratados de forma diversa y en la era del antígeno prostático específico (PSA). Analiza la supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes tratados por cáncer de próstata localizado con prostatectomía sola, implante permanente, radioterapia externa < 72 Gy, radioterapia externa ≥72 Gy o tratamiento combinado con semillas para pacientes T1-T2 tratados entre 1990 y 1998. En el 21% se había empleado tratamiento hormonal neoadyuvante. La adyuvancia no estaba permitida para este estudio. En un 35% de los pacientes se efectuó una prostatectomía radical, radioterapia externa <72 Gy en 16%, radioterapia externa ≥72 Gy en un 10%, un implante permanente en un 32% y un tratamiento combinado entre irradiación externa con braquiterapia con implante permanente en un 7%. La mediana de seguimiento era 56 meses (rango 12-145). La recidiva bioquímica se definió como un PSA > 0,2 ng/ml para la prostatectomía radical y 3 aumentos consecutivos para las otras modalidades (consenso de ASTRO). Se efectuó un estudio multivariado para los factores que influyen en la recidiva bioquímica como el estadío clínico T, el PSA inicial, el grado de Gleason de la biopsia, el uso de deprivación androgénica, el año de tratamiento y la modalidad de tratamiento. La supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años para la prostatectomía radical, radioterapia externa <72 Gy, radioterapia externa ≥72 Gy, el implante permanente y el tratamiento combinado fueron del 81%, 51%, 81%, 83% y 77% respectivamente ($p<0.001$). La supervivencia libre de recidiva bioquímica a los siete años para las mismas técnicas era del 76%, 48%, 81%, 75% y 77% respectivamente. El análisis multivariado mostró el PSA inicial ($p<0.001$), el grado de Gleason en la biopsia ($p<0.001$), el año de tratamiento ($p<0.001$) y la modalidad de tratamiento ($p<0.001$) como elementos independientes de recidiva bioquímica. Como se observó que el brazo de radiote-

terapia externa < 72 Gy obtenía unos resultados claramente inferiores, se reanalizó la muestra excluyendo estos pacientes. El análisis multivariado de éste reanálisis demostró que el PSA inicial ($p<0.001$), el grado de Geason ($p<0.001$), y el año del tratamiento ($p=0.001$) eran los únicos factores independientes predictores de respuesta. La modalidad terapéutica ($p=0.95$), el estadio clínico T ($p=0.09$) y la depravación androgénica ($p=0.56$) no fueron factores independientes para fallo bioquímico (figura 1).

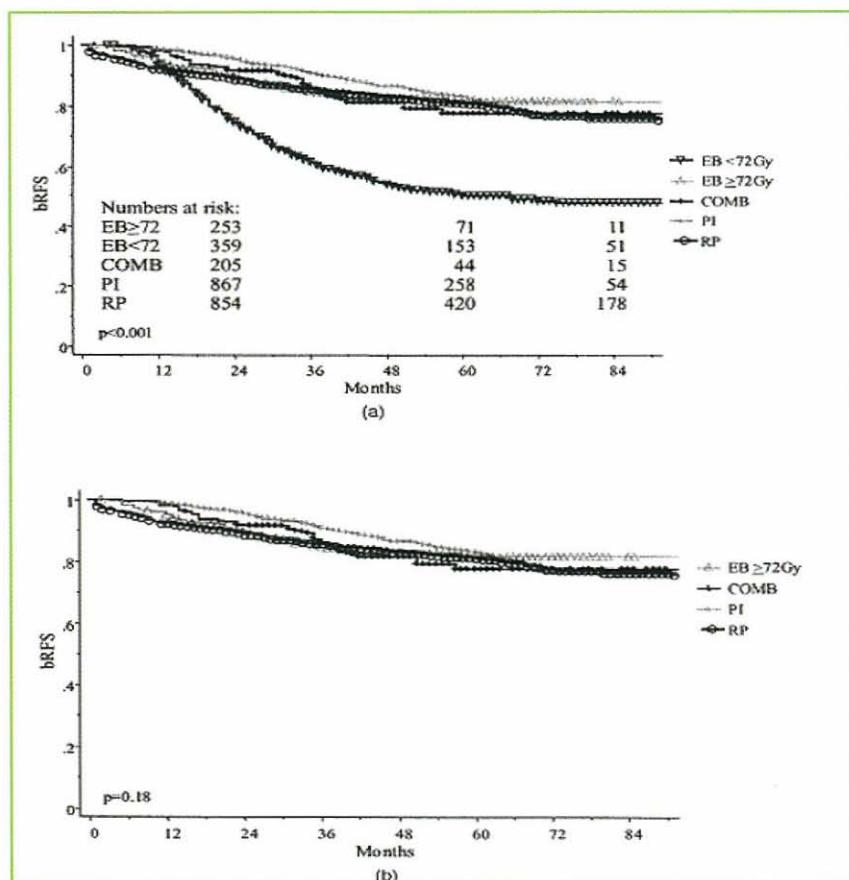


Figura 1. Supervivencia libre de recidiva bioquímica por modalidad de tratamiento. (a) todos los casos: RP = prostatectomía radical, EBRT < 72 Gy = radioterapia externa < 72 Gy, EBRT > 72 Gy = radioterapia externa > 72 Gy, PI = implante prostático o COMB = tratamiento combinado con irradiación externa y semillas. (b) Supervivencia libre de recidiva bioquímica por modalidad de tratamiento con exclusión de irradiación externa < 72 Gy.

Este estudio sugiere que el tratamiento con RTE < 72 Gy es inadecuado, incluso para curar pacientes con tumores de riesgo favorable, independientemente del uso de hormonoterapia neoadyuvante. Este hecho ya se había demostrado en un ensayo aleatorio en pacientes con tumores asociados a factores de riesgo desfavorables¹³. Estudios comparativos retrospectivos entre prostatectomía radical y radioterapia externa, ya en la era PSA, inciden en la importancia del nivel de la dosis de radioterapia para que las modalidades terapéuticas sean oncológicamente equivalentes. Por ejemplo, un estudio de D'Amico y col.¹⁴, concluyó que la prostatectomía radical tenía una mejor supervivencia libre de recidiva bioquímica sólo para pacientes con riesgo bajo e intermedio frente a un nivel de irradiación externa de 70 Gy. Este mismo grupo también ha publicado que la irradiación externa, la prostatectomía radical y los implantes prostáticos tienen una supervivencia libre de fallo bioquímico a corto plazo equivalentes¹⁵.

C. SUPERVIVENCIA CAUSA-ESPECÍFICA

La introducción del antígeno prostático específico, ha cambiado la presentación de la mayoría de los cánceres de próstata. Se ven en pacientes más jóvenes, con un menor grado de enfermedad y es más común el que sean órgano-confinados. Estos factores favorables se han traducido en períodos más largos de recidiva bioquímica tanto tras la prostatectomía radical o la radioterapia. Sin embargo, dadas las múltiples causas de mortalidad en los hombres de la edad predominante del cáncer de próstata, muchos pacientes con progresión bioquímica no vivirán lo suficiente como para desarrollar enfermedad metastásica y en menor número fallecerán por cáncer de próstata.

Hemos de recordar el estudio de Pound y col.¹⁶, que estableció una mediana de aparición de metástasis tras fallo del PSA posprostatectomía radical en 8 años y que el tiempo adicional hasta el fallecimiento fue de 5 años más. Por ello, diferentes autores han establecido grupos pronóstico basados en factores de riesgo pretratamiento con la finalidad de predecir la supervivencia causa-específica tras la radioterapia o tras la prostatectomía radical. Existen algoritmos validados que estiman las probabilidades del fallo del PSA sobre la base de factores pretratamiento para pacientes con enfermedad localizada¹⁷. Pero un sistema de estadiaje basado en el PSA puede no representar adecua-

damente la mortalidad causa-específica. Una de las experiencias más importantes es la que recoge D'Amico cruzando dos bases de datos, la del Dana-Farber Cancer Institute de Boston y la del Reed Army Medical Center de Connecticut¹⁸.

Desde 1988 hasta el 2002 se analizaron 7.316 pacientes tratados en 44 instituciones con cirugía (n=4,496) o con radioterapia (n=2,370) para pacientes con cáncer de próstata estadio clínico T1c-2, N0 ó Nx, M0. Los datos se calcularon para los pacientes con riesgo intermedio y alto en comparación con los de bajo riesgo (RR 1). La estimación de no fallecer directamente del cáncer de próstata a los 8 años del fallo bioquímico era del 4% frente al 15% (cirugía versus radioterapia p=0.002) para pacientes que tenían menos de 70 años en el momento de la recidiva bioquímica en comparación con un 13% versus 18% (cirugía vs radioterapia p=0.35) en comparación a los que tenían más de 70 años. El riesgo relativo de mortalidad cáncer-específico tras el tratamiento con cirugía en pacientes con riesgo alto o intermedio era 14,2 (95% CI, 5.0 a 23.4; p<0.001) y 4,9 (95% CI, 1.7 a 8,1; p=0.0037), respectivamente. Estos valores fueron de 14,3 (95% CI, 5.2 a 24.0; p<0.0001) y 5,6 (95% CI, 2.0 a 9.3; p=0.0012) para los pacientes tratados con radioterapia. Los autores remarcan la importancia de emplear los grupos de riesgo para una enfermedad órgano confinada. El incremento en el riesgo relativo para mortalidad causa-específica en función de los grupos de riesgo, lo podemos ver en la figura 2 para los pacientes tratados con prostatectomía radical y en la figura 3 para los tratados con radioterapia. Como se puede ver, esta mortalidad se incrementa en función del grupo de riesgo para ambas modalidades terapéuticas.

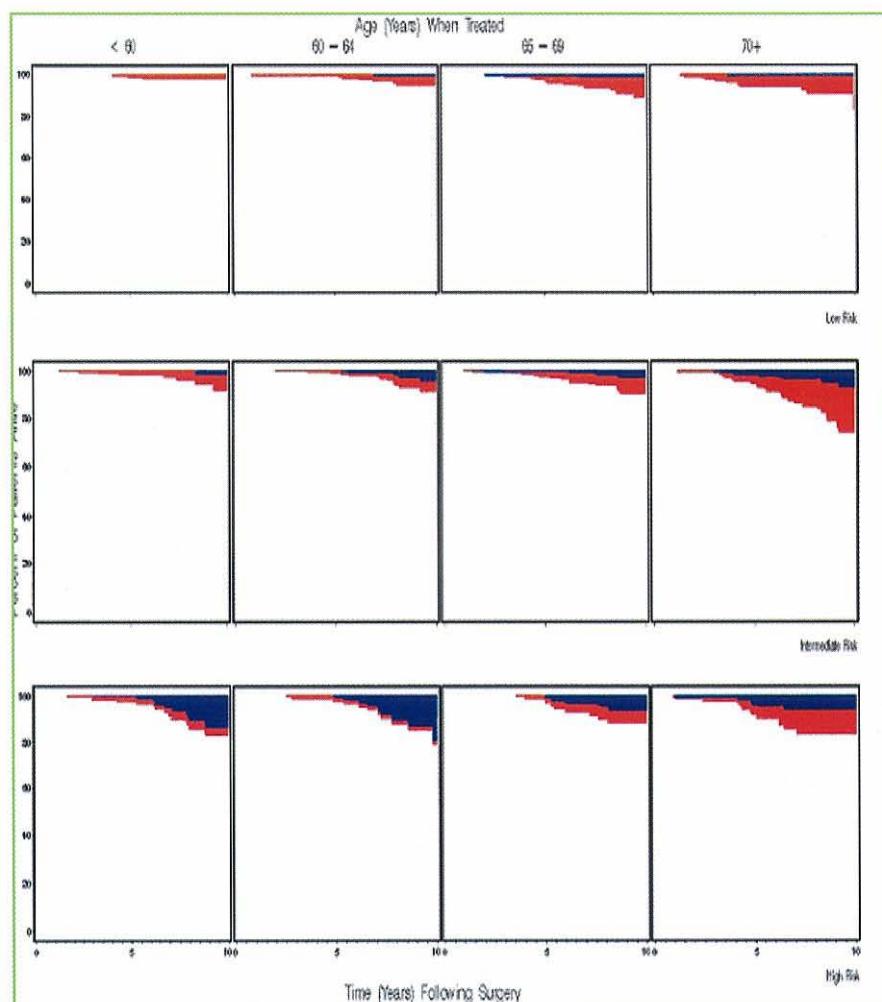


Figura 2- Mortalidad específica por cáncer de próstata y no por cáncer de próstata tras la prostatectomía radical estratificado por edad en el momento del tratamiento y por el grupo de riesgo. En azul la mortalidad por cáncer de próstata específica y en rojo la mortalidad no debido a cáncer de próstata.

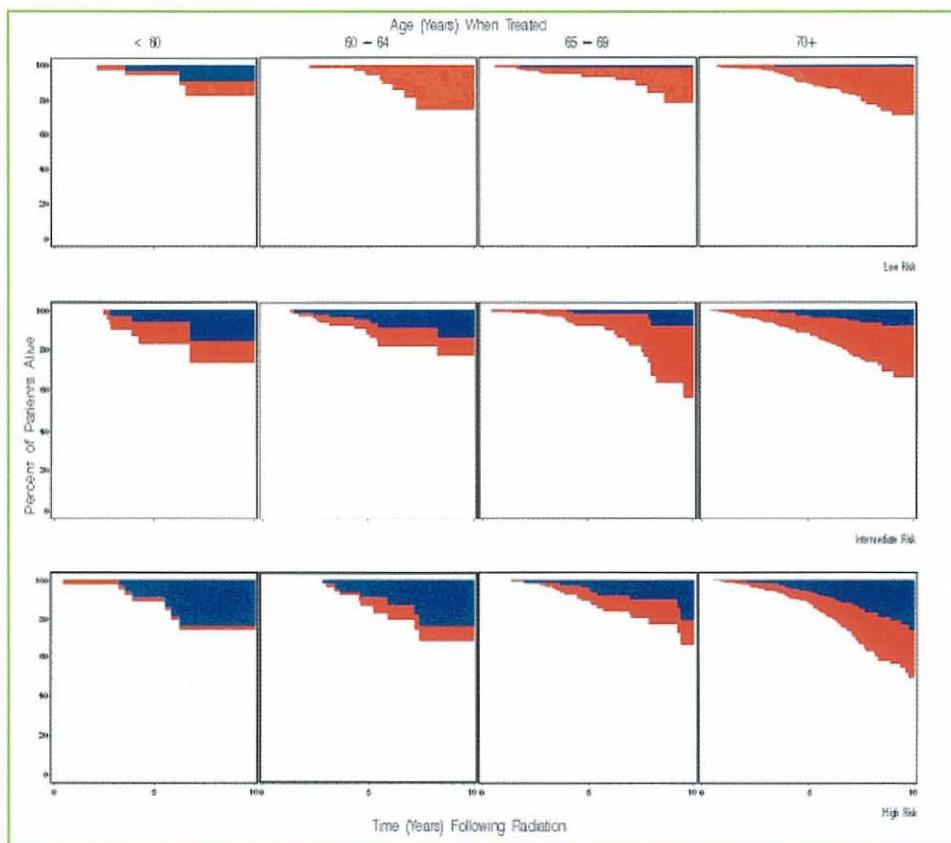


Figura 3- Mortalidad específica por cáncer de próstata y por no-cáncer de próstata tras la radioterapia radical estratificado por edad en el momento del tratamiento y por el grupo de riesgo. En azul la mortalidad por cáncer de próstata específica y en rojo la mortalidad no por cáncer de próstata.

Además, aunque la contribución relativa de las otras causas de fallecimiento incrementa con la edad como es de esperar, el cáncer de próstata de alto riesgo es la principal causa de mortalidad para los pacientes de todas las edades, tratados tanto con una prostatectomía radical o con un tratamiento de radioterapia. Para los pacientes del grupo intermedio (definidos por presentar uno o dos factores de riesgo) los resultados para mortalidad cáncer-específica no son estadísticamente diferentes para las dos modalidades terapéuticas.

D. SUPERVIVENCIA GLOBAL

No existen demasiados datos en la bibliografía que analicen de una forma sólida las diferencias de mortalidad global en función de las diferentes modalidades terapéuticas. Recientemente se ha publicado un estudio comparativo, multicéntrico, que analiza la supervivencia entre pacientes con un carcinoma de próstata de riesgo bajo e intermedio tratados con radioterapia externa, braquiterapia o prostatectomía radical¹⁹. Desde 1996 al 2003 analizan 2.285 pacientes con un riesgo bajo o intermedio tratados en la Cleveland Clinic mediante un implante (n=662), radioterapia externa (n=570) o prostatectomía radical (n=1053). Se analizaron una serie de factores clínicos como socio-demográficos: índice de Charlson (un índice validado de comorbilidad), la edad, la situación socioeconómica, la raza, el índice de masa corporal, la presencia de enfermedad coronaria, la presencia de hipertensión o bien dislipemia, el PSA inicial, el grado de Gleason de la biopsia, el estadío clínico, el empleo de deprivación androgénica, la duración de la misma, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la modalidad terapéutica empleada para tratar su cáncer de próstata. Con una media de seguimiento de 59 meses (24-119 m), observaron que los pacientes que tenían una mayor comorbilidad, es decir, un índice de Charlson desfavorable, eran los que habían sido tratados con braquiterapia ($p<0.001$). La dosis media en los pacientes tratados con radioterapia externa fue 82,9 Gy (rango: 68,4-82,9 Gy). Todos los pacientes que fueron implantados recibieron 144 Gy. La supervivencia global a los 5 años fue del 96% y a los 8 años del 89,9%. Los pacientes sometidos a radioterapia externa obtuvieron peor supervivencia frente a la prostatectomía radical o braquiterapia ($p=0.0254$, $p=0.0131$, respectivamente). Tanto en el análisis univariado como multivariado, los factores con relevancia estadística fueron: el índice de Charlson ($p<0.0001$), la edad ($p<0.0001$), el tabaquismo ($p<0.0002$) y la modalidad del tratamiento ($p=0.0158$). El resto de factores analizados no tuvieron significación estadística en cuanto a supervivencia global. Los autores concluyeron que estos resultados deben ser valorados con cautela ya que a priori no encuentran una explicación clara para los malos resultados de la radioterapia externa frente a otras técnicas.

Análisis de la Calidad de Vida entre Tipos de Tratamientos

Las técnicas de tratamiento local más empleadas para el cáncer de próstata localizado han tenido una evolución notable en los últimos diez años, pudiendo alcanzar una supervivencia cáncer-específica superior al 95% a los cinco años del tratamiento. Esto hace que la valoración de los resultados en cuanto calidad de vida tenga un peso fundamental en este tipo de pacientes. La mayoría de los trabajos al respecto analizan dos tipos de datos: la prevalencia, impacto y gravedad de la disfunción sexual, de la toxicidad urinaria y rectal, en las escalas de calidad de vida en la primera época postratamiento (1 a 4 años) y los segundos, los datos de satisfacción generados por el propio paciente para establecer los cambios causados en la calidad de vida por el cáncer de próstata y por el tratamiento.

Es de especial interés un trabajo publicado por Miller D. y col, dónde se explora los cambios a largo plazo (8 años) en la calidad de vida de en una cohorte de pacientes afectos de cáncer de próstata localizado evaluados previamente (mediana de 2,6 años) tras el tratamiento inicial: prostatectomía radical, radioterapia externa conformada tridimensional o braquiterapia²⁰. Con una mediana de 6,2 años se recontactó con ellos. De los 964 pacientes iniciales, se pudieron obtener datos y cuestionarios en 709 (73,5%). Se detectaron diferencias en cuatro dominios: síntomas urinarios irritativo-obstructivos, incontinencia urinaria, intestinal y sexual. Estos cambios eran estadísticamente significativos en todos los pacientes si se comparaban con grupos control ($p < 0.05$). Durante el intervalo de 4 años, una mejoría relevante fue observada en los pacientes tratados con braquiterapia en los dominios de síntomas irritativo-obstructivos ($p < 0.0001$) e intestinal ($p < 0.0001$), mientras que los parámetros de calidad de vida relacionados con la incontinencia urinaria empeoraban con el tiempo en pacientes tratados con esta técnica ($p = 0.0017$) y con radioterapia externa tridimensional ($p = 0.0008$). En el dominio sexual, los pacientes tratados con radioterapia externa 3D puntuaban a la baja los cuestionarios de calidad de vida ($p = 0.0017$) así como los controles ($p = 0.0136$). Este fenómeno del descenso de la calidad de vida con el tiempo en el dominio de la sexualidad no se apreció en los pacientes tratados con una prostatectomía radical (figura 4).

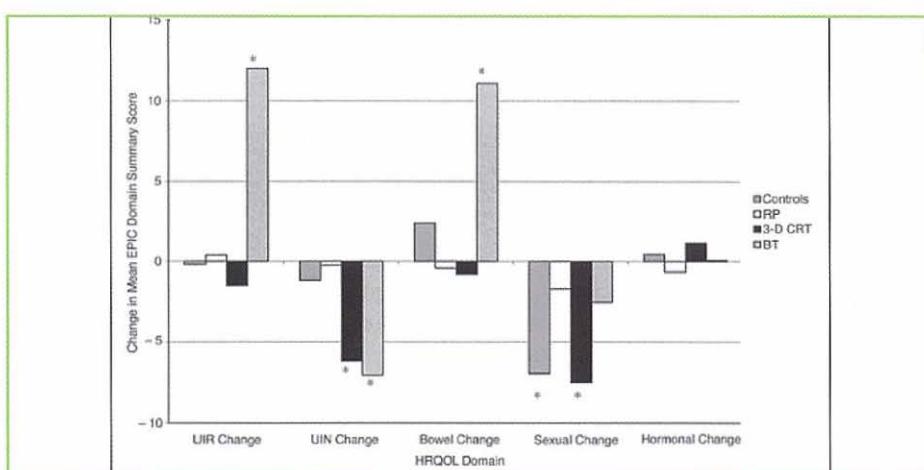


Figura 4- Cambios por el tratamiento en el índice EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite) de la fase inicial (los primeros cuatro años tras el tratamiento) y seguimientos más largos. Los índices EPIC se representan en el eje horizontal y el sentido del cambio en el vertical. Un cambio positivo en el EPIC representa una mejora en la calidad de vida. El * representa cambios estadísticamente significativos ($p<0.05$). UIR: síntomas urinarios irritativos; UIN: incontinencia urinaria; RP: prostatectomía radical; 3D-CRT: radioterapia tridimensional conformada; BT: bráquiterapia.

La conclusión de este estudio fue que los parámetros de calidad de vida permanecen bastante estables en el tiempo en las tres modalidades terapéuticas. No obstante, a largo plazo, entre los supervivientes de un carcinoma de próstata localizado, la disfunción sexual, urinaria e intestinal, siguen siendo grandes preocupaciones para el paciente en comparación con grupos control. La técnica que a largo plazo parece penalizar menos los valores de calidad de vida es la prostatectomía radical (figura 5).

EPIC Domain	Controls		RP		3-D CRT		B†
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean
Urinary irritative	88.5	85.4 to 91.8	91.5	90.2 to 92.7	84.1	81.2 to 86.9	80.8†
Urinary incontinence	82.2	86.7 to 87.7	80.0†	77.9 to 82.1	85.5	80.8 to 90.2	78.0†
Bowel	88.0	92.8 to 99.3	94.0	92.7 to 95.2	83.6†	80.8 to 86.3	86.5†
Sexual	63.3	56.0 to 70.5	38.5†	35.7 to 41.2	35.1†	28.9 to 41.2	27.0†
Hormonal/vitality	92.6	89.7 to 95.3	91.0	89.8 to 92.2	88.9	86.2 to 91.5	87.4

Abbreviations: EPIC, Expanded Prostate Cancer Index Composite; HRQOL, health-related quality of life; RP, radical prostatectomy; 3-D dimensional conformal radiation therapy; BT, brachytherapy.

*No significant HRQOL differences were detected among BT patients who received supplemental external radiation compared with those BT monotherapy.

†Significant difference in HRQOL domain score at 6 years of median follow-up v controls ($P < .05$).

Figura 5- Puntuación de la escala EPIC ajustada por edad en pacientes con cáncer de próstata localizado frente a controles. Las flechas en amarillo representan valores que no han cambiado, en rojo son los valores que han ido empeorando con el tiempo y en verde los que han mejorado. Wei. J Clin Oncol 2002;20:557-65, Miller. J Clin Oncol 2005;23:2772-80

Bibliografía

1. Holmberg L., Bill-Alexon A., Helguesen F. y cols. *A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer.* N Eng J Med 2002; 347:781-789.
2. Bill-Alexon A., Holmberg L., Ruutu M., y cols. Radical prostatectomy versus watchful waiting. N Eng J Med 2005; 352, 1977-84.
3. Miller D., Gruber S., Hollenbeck B., y cols. *Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in United States.* J Natl Cancer Inst 2006; 98:1134-1141.
4. Huland H. *What is the best treatment for low and intermediate risk prostate cancer?* Surgery. The Prostate Cancer Symposium 2006; 52.
5. Potters L. *What is the best treatment for low and intermediate risk prostate cancer? Brachytherapy.* The Prostate Cancer Symposium 2006; 53.
6. Kuban D. What is the best treatment for low and intermediate risk prostate cancer? External beam radiation. The Prostate Cancer Symposium 2006; 54.
7. Paulson DF, Lin GH., Hinshaw W., y cols. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1982; 128:502-504.
8. Hanlon A, Hanks G. y cols. *Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness.* American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2000;46:559
9. *ASTRO consensus statement: Guidelines for PSA following Radiation Therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1035.
10. Thames H, Kuban D, Levy L y cols. *Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcomes in 4389 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986-1995.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:929.
11. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H y cols. *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.* Int J Radial Oncol Biol Phys 2006;65:965.
12. Kupelian P, Potters L., Khuntia D., y cols. *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer.* Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2004; 58:25-33.

- 13.** Pollack A., Zagars., Starkschall G., y cols. *Prostate cancer radiation dose response: Results of the M.D. Anderson phase III randomized trial.* Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2002; 53:1097-1105.
- 14.** D'Amico AV, Whittington R., Malkowicz SB., y cols. *Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era.* Cancer, 2002; 95:281-286.
- 15.** D'Amico AV, Whittington R., Malkowicz SB., y cols. *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer.* JAMA 1998; 280:696-974.
- 16.** Pound CR., Partin AW., Eisenberger MA., y cols. *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy.* JAMA 1999; 281:1591-1597.
- 17.** Kattan MW, Easthan JA, Stapelton AMF, y cols. *A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer.* J Natl Cancer Inst 90:766-771, 1998
- 18.** D'Amico A., Moul J., Carroll P., y cols. *Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate specific antigen era.* J Clin Oncol, 2003; 21: 2163-2172.
- 19.** Ciezki JP, Reddy CA., Kupelian PA., y cols. *A comparison of overall survival between patients with low and intermediate-risk prostate cancer treated with brachytherapy, external beam radiotherapy or radical prostatectomy.* The Prostate Cancer Symposium 2007; #Abstract 293: 218.
- 20.** Miler D., Sanda G., Dunn R., y cols. *Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health related quality of life changes after radical prostatectomy, external radiation and brachytherapy.* J Clin Oncol 2005; 23:2772-2780.

Nuevos Enfoques en el Tratamiento con Radioterapia Externa

capítulo

Radioterapia Guiada por la Imagen

Carlos Ferrer Albiach - Marta Rodríguez Cordón - Antonio Conde Moreno
Servicio de Oncología Radioterápica
CONSORCIO HOSPITALARIO - CASTELLÓN

CONTENIDO

- Marcadores prostáticos implantados • Dispositivos de obtención de imágenes electrónicas de los campos • Sistemas con RX asociados o no a guías ópticas • Sistemas basados en ecografía • Sistemas de obtención de TAC con megavoltaje • Técnicas en desarrollo

El proceso de planificación de los tratamientos con radioterapia externa (RTE) incluye una serie de incertidumbres geométricas inherentes. Las principales fuentes de éstas son las inexactitudes en la delineación de los volúmenes, las variaciones de los órganos dentro del paciente y los errores en el posicionamiento. Los errores al azar son aquellos debidos a las variaciones en la colocación (errores interfracciones) o a movimientos de los órganos o del propio paciente (errores intra o interfracciones). Y los errores originados durante la fase de preparación de la RT, y que son los mismos en todas las fracciones, son los errores sistemáticos, cuya repercusión sobre la dosis final administrada en el CTV es mayor.

En la actualidad, la atención se centra en medir y reducir esos errores. Es por ello que se han desarrollado diferentes dispositivos, llamados de forma global radioterapia guiada por la imagen (IGRT), cuyo objetivo es disminuir los errores y, con ello, aumentar la exactitud en la administración de la RT. El término inglés *tracking* engloba todos los pasos del proceso que nos es útil para la localización de estructuras anatómicas y de marcadores y la relación espacial entre ellos, así como para determinar las variaciones en el posicionamiento del paciente y en las estructuras de interés en el momento de la RT respecto a la TAC de planificación.

La característica común de todos los sistemas de IGRT es que permiten obtener imágenes para la verificación inmediatamente antes de la sesión diaria y en la misma mesa de tratamiento. Sin embargo, no siempre se llevan a cabo modificaciones en ese momento. Existen dos estrategias de corrección. En la corrección *on-line* las imágenes son valoradas inmediatamente y la acción correctora ejecutada durante la sesión de tratamiento. Esta estrategia permite corregir tanto errores sistemáticos como al

azar y se prefiere cuando las modificaciones pueden hacerse con cierta rapidez y en tratamientos de pocas fracciones (tratamientos hipofraccionados). Por el contrario, en la corrección *off-line* las imágenes adquiridas son analizadas a posteriori y la corrección se realiza en un tiempo posterior. Con ello se reducen los errores sistemáticos. También es útil para evaluar los errores residuales tras la corrección *on-line*. Esta última es más adecuada para tratamientos de muchas fracciones y cuando se prevé que el proceso de corrección aumentará de forma considerable el tiempo global de la sesión diaria.

En el caso concreto del cáncer de próstata, la RT es una opción de tratamiento curativo, aunque es bien conocido el requerimiento de dosis altas, superiores a 76-78 Gy, para obtener respuestas óptimas. Pero nos enfrentamos a dos problemas: el primero radica en el tratamiento de un órgano como la próstata que se desplaza por las variaciones del contenido vesical y rectal y, el segundo, en la dificultad de proteger la vejiga y el recto de las altas dosis. Es por ello que los sistemas de IGRT cobran gran importancia en esta patología y abren la puerta a la escalada de dosis y a los esquemas con hipofraccionamiento.

La evolución de la IGRT ha pasado desde la verificación de los campos de tratamiento mediante imágenes portales obtenidas con megavoltaje a dispositivos de rayos-X con o sin marcadores externos o internos, guías ópticas, ecografía y, más recientemente, dispositivos para obtención de TAC con kilo o megavoltaje integrados en el acelerador. En este capítulo haremos un repaso de todos ellos.

Marcadores prostáticos implantados

Dado que las partes blandas no se valoran bien en las imágenes estereoscópicas, y teniendo en cuenta su movilidad de manera independiente respecto a las estructuras óseas, los marcadores fiduciales son una herramienta fundamental para conocer la posición de un órgano como la próstata que puede tener importantes variaciones en su posición en función de los cambios del contenido vesical y rectal¹. Es bien conocido que la principal fuente de error en el tratamiento del cáncer de próstata con RTE son los movimientos internos del órgano, con desplazamientos entre fracciones de hasta 1.5 cm respecto a los hue-

sos de la pelvis, excepción hecha de los hombres con obesidad mórbida en los cuales los errores en el posicionamiento influyen sobre la dosis final en mayor medida que los desplazamientos internos.

El uso de marcadores implantados parte de la premisa de que estos están rígidamente situados dentro de la próstata, con una mínima migración, y que sus posibles pero escasos desplazamientos guardan relación con los cambios intraprostáticos durante el tratamiento². Estos marcadores deben estar hechos con un material de alto contraste para que sean fácilmente visibles. Habitualmente se implantan vía transrectal 3 ó 4 semillas de oro o platino, de 1.2 a 0.7 mm de longitud y de 5 a 3 mm de diámetro, utilizando una guía ecográfica transrectal y agujas similares a las de la braquiterapia prostática, aunque ya determinados centros están introduciendo la guía con RMN para su colocación³. La distribución de las semillas suele ser de 2 en la periferia o en medio de la glándula y al menos una en el ápex. También se han desarrollado sistemas de alambres como el Visicoil® que, dado su mayor longitud, permiten conocer más datos sobre las variaciones prostáticas (figura 1). A los pocos días del implante de los marcadores ya se puede realizar la TAC de planificación.

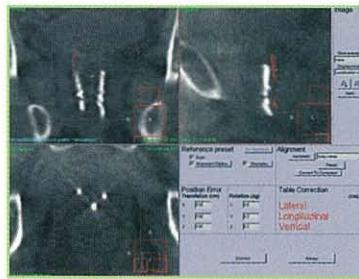


Figura 1- Vistas frontal, sagital y transversal de una TAC obtenida con un haz cónico de kilovoltaje en las que se pueden ver los tres marcadores tipo Visicoil® implantados en la próstata de un paciente en tratamiento con radioterapia externa. (Cortesía Dr. A. Martínez, hospital William Beaumont, USA).

Se ha demostrado que estos marcadores son estables, ya que no se desplazan dentro de la próstata, y que son eficaces como puntos de referencia en la verificación de tratamientos de cáncer de próstata.

Dispositivos de Obtención de Imágenes Electrónicas

En inglés se denominan *electronic portal imaging devices* por lo que se suelen nombrar con el acrónimo del término inglés EPID.

Los EPID son sistemas de producción de imágenes digitales 2D de los campos de tratamiento de RTE obtenidas con megavoltaje (imágenes portales). Para ello se incorpora al acelerador lineal un brazo opuesto al cabezal de tratamiento que sustenta un panel, perpendicular al haz, donde se registran las imágenes.

Los EPID tienen diversas ventajas frente a las radiografías convencionales. Es un sistema fácil de usar con el que las imágenes portales son obtenidas de forma rápida, visualizándose de forma inmediata en la pantalla del ordenador junto a la imagen de referencia correspondiente. Tras la adquisición, la imagen puede guardarse en el disco duro para ser evaluada con posterioridad e, incluso, en algunos sistemas, ser enviada por correo electrónico, permitiendo así que el médico la valore en cualquier momento y en cualquier lugar del departamento. Otra ventaja es que el sistema permite variar las características de la imagen (brillo, contraste,...) para mejorar su calidad y facilitar su evaluación.

La imagen portal se compara con la de referencia para detectar errores en el alineamiento de los campos, en los bloques de protección o en las láminas y en la localización del haz de radiación. El sistema es tan sencillo que permite la obtención diaria de imágenes portales.

Se han comercializado tres tipos de EPID: sistemas de fluoroscopia, sistemas con cámaras de ionización en una matriz líquida y paneles de silicio amorfo (*Active Matrix Flat Panel Imaging - AMFPI*). Los AMFPI son los más modernos y consiguen una calidad de imagen superior a los otros dos pero cuentan con una desventaja y es que sus componentes sufren un deterioro progresivo a causa de la radiación aunque todavía no existen datos definitivos sobre cuál es su vida media⁵.

PROTOCOLOS DE VERIFICACIÓN Y CORRECCIÓN CON EPID EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El protocolo de verificación y corrección difiere de unas instituciones a otras pero aquí vamos a comentar los procedimientos más frecuentes.

Lo habitual es emplear dos imágenes portales ortogonales para la verificación: antero-posterior (AP) y lateral izquierdo o derecho (LI o LD). En la imagen AP se emplean como estructuras de referencia las ramas superior e inferior del pubis, la síntesis pública y los agujeros obturadores y nos permite medir el desplazamiento del isocentro en dirección supero-inferior y derecha-izquierda. En las imágenes laterales las estructuras de referencia son la síntesis pública, las cabezas femorales y los acetábulos y podemos evaluar el desplazamiento del isocentro en dirección supero-inferior y antero-posterior (figura 2).

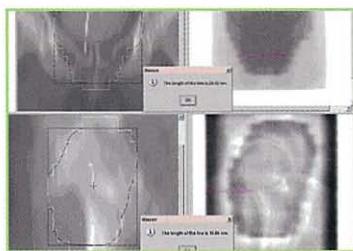


Figura 2- Imágenes portales a 0° y 90° capturadas en un flat panel y comparadas con las DRRs correspondientes. Se ha medido la distancia desde la síntesis pública hasta una lámina de referencia; el sistema nos proporciona de forma automática la longitud en milímetros, que puede ser también medida en las DRRs.

Estas imágenes, comparadas con las de referencia, nos permiten hacer una corrección *off-line* u *on-line*. La corrección *on-line* más simple consiste en obtener las imágenes portales justo antes de la sesión de tratamiento y modificar la posición del isocentro si se detecta algún error. Sin embargo, algunos estudios revelan que los errores residuales persisten tras la corrección *on-line*, especialmente cuando la evaluación es visual y no automática.

En cuanto a la corrección *off-line*, la más sencilla se realiza con imágenes portales una vez en semana pero la corrección basada en un única imagen puede incluso incrementar los errores sistemáticos. La corrección más exacta se consigue calculando la media de los errores en cada dirección (antero-posterior, supero-inferior y derecha-izquierda) medidos en las imágenes obtenidas durante los cinco primeros días de tratamiento de

un curso prolongado de RT. Tras el quinto día de tratamiento se aplica la corrección a aquellos parámetros cuya media presenta un error igual o superior a 2 mm⁶.

MARCADORES PROSTÁTICOS IMPLANTADOS

El principal inconveniente de los EPID es que no permiten visualizar las partes blandas. Nederveen, en su tesis sobre la verificación guiada por la imagen en la IMRT del cáncer de próstata (leída el 22 de octubre de 2002 en la Universidad holandesa de Utrecht), concluye que la verificación basada en las estructuras óseas reduce las incertidumbres en las direcciones antero-posterior y derecha-izquierda pero no en la supero-inferior y que en determinados pacientes incluso incrementa los errores sistemáticos.

Por todo ello se han buscado alternativas que nos permitan determinar la posición de la próstata en las imágenes digitales. Algunos centros emplean un balón rectal para marcar la cara prostática posterior pero esta técnica, que obliga a tratar al paciente en prono, resulta incómoda y, en realidad, no establece la verdadera localización de la próstata dentro de los campos de tratamiento.

La segunda opción, y la que está adquiriendo más auge, es el implante de marcadores radioopacos dentro de la próstata que, con estos dispositivos, deben tener una longitud mínima de 1.2 cm para que sean visibles en las imágenes digitales, incluso cuando se dispone de dispositivos de última generación, y ser flexibles, dada su longitud, para que puedan amoldarse al órgano. Nederveen demuestra que la verificación y corrección basadas en marcadores implantados reducen los errores sistemáticos por debajo de 1 mm y que son más exactas que las realizadas con referencias óseas.

Sistemas con RX asociados, o no a Guías Ópticas

Existen distintos sistemas basados en la obtención de imágenes con rayos-X con kilovoltaje para determinar estructuras anatómicas o marcadores fiduciales, entre los que destacan los de Cyberknife® de

Accuracy y ExacTrac® de Novalis, siendo este último el más extendido en nuestro medio. Consta de un sistema de detección de infrarrojos (ExacTrac®) junto con un doble dispositivo de rayos-X con detectores de silicio amorfo que permiten realizar imágenes oblicuas del paciente. Con la ayuda de un *software* estas imágenes estereoscópicas son comparadas con las radiografías reconstruidas digitalmente (DRRs), obtenidas a partir de la TAC de simulación, basándonos bien en referencias óseas bien en marcadores fiduciales intraprostáticos, permitiendo así corregir el posicionamiento del paciente por las estructuras óseas o por el órgano donde se han implantado dichos marcadores.

Por tanto, este tipo de sistemas asocian 2 ó 3 técnicas para la verificación del posicionamiento como son las imágenes de kilovoltaje, las cámaras de infrarrojos y los marcadores fiduciales.

CÁMARAS DE INFRARROJOS

Los sistemas de posicionamiento óptico usan preferentemente cámaras de infrarrojos con marcadores pasivos o activos. Los marcadores activos más comúnmente usados son diodos emisores de infrarrojos. Los marcadores pasivos son generalmente esferas o discos cubiertos por una superficie reflectante que reflejan los infrarrojos emitidos por una fuente externa. Dos cámaras de infrarrojos, montadas dentro de la bóveda del búnker, detectan la posición de los marcadores ópticos pasivos colocados sobre el paciente e integran esta información con la de la TAC de planificación realizada con los marcadores en la misma posición con el fin de determinar la variación del isocentro y corregirla.

Este sistema no suele utilizarse de manera aislada ya que los marcadores pasivos no tienen porqué moverse o variar de la misma manera que lo hacen las estructuras internas. Por ello se suele asociar, en los tratamientos extracraneales, a los dispositivos de radiografía estereoscópica o a los de ecografía.

IMÁGENES RADIOGRÁFICAS ESTEREOOSCÓPICAS

El sistema ExacTrac® de Brainlab combina la guía óptica con un sistema dual de rayos-X formado por dos tubos de kilovoltaje y dos paneles de silicio amorfo. El *software* crea de manera automática, a partir de la TAC de planificación, las radiografías estereoscópicas y las DRRs del paciente. El

paciente se posiciona en la mesa de tratamiento, se realizan dos juegos de radiografías previos al tratamiento y, mediante un algoritmo, el *software* calcula si existe alguna desalineación de las estructuras óseas entre las imágenes tomadas con el paciente en la mesa de tratamiento y las DRRs.

MARCADORES FIDUCIALES

Mediante un *software* se puede establecer una comparación en cada fracción entre la posición de los fiduciales en la DRR y en las imágenes radiográficas obtenidas en la mesa de tratamiento, lo que nos proporciona los desplazamientos necesarios para reproducir el isocentro. Son un método no excesivamente costoso, que permite una reducción considerable de los márgenes del PTV, que se puede realizar de una manera eficiente y con bajo riesgo para el paciente.

Sistemas Basados en Ecografía

Los sistemas de posicionamiento basados en ecografía han tenido una gran expansión en los últimos años dado que pueden ser implementados independientemente del tipo de acelerador y porque es un método no invasivo y rápido que nos permite determinar las variaciones de la posición prostática en la mesa de tratamiento y hacer las correcciones oportunas.

Se utilizan ecógrafos especiales en modo-B, es decir, en modo brillo, donde un estrecho barrido de los ultrasonidos nos permitirá determinar el área de interés. Posteriormente, estas imágenes se pueden reconstruir en 2-D o en 3-D. La posición del transductor y del haz de ultrasonidos está referenciada de una manera fija y es calibrada respecto al acelerador y/o a la mesa de tratamiento, bien por un brazo estático bien por un sistema de posicionamiento con guías de infrarrojos similares a las anteriormente citadas. El sistema más ampliamente difundido es el BAT® (Nomos) que permite determinar la posición exacta de la próstata en tiempo real respecto a las imágenes de la TAC de planificación. El transductor ecográfico está fijado al acelerador lineal y calibrado respecto al isocentro. Un operador experimentado captura imágenes sagitales y transversales antes de cada sesión, visualiza la localización de la próstata y de las vesículas seminales en rela-

ción al isocentro y las compara con las correspondientes imágenes de la TAC de planificación que han sido transferidas al ecógrafo. El *software* del BAT® calcula los movimientos de la mesa de tratamiento en las 3 direcciones ortogonales que son necesarios para posicionar la próstata de manera correcta respecto a la referencia del isocentro. El proceso, en manos expertas, dura entre 3 y 7 minutos.

El M.D. Anderson es el centro con mayor experiencia en esta técnica y ha publicado datos sobre 3.509 procedimientos en 147 pacientes tratados a lo largo de 4 años de cáncer de próstata con IMRT. Muestran una desviación estándar interfracción en el posicionamiento prostático de 4.9, 4.4 y 2.8 mm a nivel antero-posterior, supero-inferior e izquierda-derecha respectivamente. De acuerdo con este estudio, si no hubieran posicionando a estos pacientes con BAT®, cabría esperar desalineaciones mayores de 5 mm con una potencial infradosificación de los límites del volumen blanco. Se estimaron unos desplazamientos en los distintos ejes del 29% antero-posterior, 23% supero-inferior y 9% lateral para reproducir el isocentro respecto al calculado con la TAC. Little y col. estiman que sin el BAT® el movimiento del órgano podría causar que la próstata saliera del PTV del 23,3-41,8% de los casos en función de que el margen del PTV sea de 7.5 o de 10 mm.

Los estudios que comparan el posicionamiento con BAT® respecto al posicionamiento con marcadores fiduciales muestran que la ecografía sobreestima el movimiento prostático a nivel supero-inferior y lateral. La explicación sobre estas diferencias podría estar en el posible, aunque improbable, riesgo de migración o desplazamiento de los fiduciales, al factor dependiente del operador de la ecografía y a que estamos comparando técnicas de imagen diferentes donde la calidad de imagen es crucial⁸.

Sistemas de Obtención de TAC con Kilovoltaje

En la actualidad, la obtención de imágenes 3D con aparatos de TAC convencional con kilovoltaje es el estándar para la planificación de los tratamientos de RT. De ahí surge la idea de adaptar esa maquinaria al acelerador lineal, en la misma habitación de tratamiento, para poder realizar la IGRT comparando imágenes obtenidas con iguales características (kilovoltaje versus kilovoltaje) y para que dichas imágenes puedan ser empleadas, si se quiere, para planificación inicial y para RT adaptada

(ART: *adaptive radiation therapy*) ya que son de mejor calidad que las realizadas con megavoltaje.

EQUIPOS DE TAC CON KILOVOLTAJE

Se han desarrollado dos sistemas diferentes para incluir un aparato de TAC con kilovoltaje en la sala de tratamiento: unos en línea con el acelerador lineal y otros integrados con éste.

Los aparatos en línea con el acelerador se denominan *CT-on-rails* en inglés y comparten con la unidad de tratamiento la mesa y una referencia mecánica para el isocentro pero es necesario, a pesar de que se encuentran en cercanía al acelerador, realizar diversas rotaciones y traslaciones para pasar de la posición "de imagen" a la posición de tratamiento. Esto reduce su eficiencia, dificulta la verificación de la posición correcta del paciente y prolonga el proceso. Sus principales ventajas son la excelente calidad de las imágenes y que es una tecnología que ha sido estudiada durante 20 años, lo que le da consistencia clínica. En el mercado existen en la actualidad tres equipos de este tipo: acelerador Siemens combinado con una TAC Toshiba; acelerador Varian combinado con una TAC General Electric y acelerador Mitsubishi combinado con una TAC General Electric. Se diferencian unos de otros en el número de grados y en las distancias lineales que es necesario desplazar la mesa para pasar de la posición de imagen a la de tratamiento⁹.

La alternativa a la TAC en línea es integrar dicha TAC al acelerador, con el inconveniente de que cada giro del cabezal nos daría un único corte. Para evitarlo se ha desarrollado el haz cónico con kilovoltaje, de tal manera que un único giro permite adquirir una imagen volumétrica. Estos equipos incorporan dos brazos robóticos al acelerador, uno de los cuales sustenta un tubo de rayos-X y el otro un detector digital de silicio amorfo, que tienen el mismo isocentro que el haz de tratamiento con megavoltaje (figura 3). El diseño del equipo permite obtener diferentes tipos de imágenes: imágenes 2D con kilovoltaje ortogonales a los campos de tratamiento; imágenes 2D con megavoltaje de los campos de tratamiento (imágenes portales); imágenes 3D con el haz cónico de kilovoltaje e imágenes planas de fluoroscopia con kilovoltaje¹⁰. La calidad de las imágenes es ligeramente inferior a la de la

TAC convencional pero suficiente para visualizar las partes blandas de interés y, en todo caso, superior a la obtenida con la TAC con megavoltaggio. El sistema permite no sólo la obtención de imágenes volumétricas en la exacta posición de tratamiento sino también imágenes planas tanto estáticas como dinámicas. La combinación de ambas ventajas nos da una exacta localización de diferentes blancos de cualquier parte de la anatomía así como la posibilidad de monitorizar en tiempo real la posición de los marcadores implantados o de estructuras anatómicas de alto contraste. Por otra parte, ya hay estudios que demuestran la gran estabilidad geométrica de estos sistemas y su elevado nivel de precisión en el alineamiento. Los inconvenientes del sistema incluyen que las imágenes dinámicas sólo son planas, no volumétricas; la presencia de radiación dispersa en el panel detector y la producción de artefactos provocados por los movimientos del paciente (peristaltismo intestinal, respiración,...) ya que el tiempo de adquisición de las imágenes 3D está entre 30 y 120 segundos⁹. Otra desventaja a tener en cuenta en el caso del cáncer de próstata es que en pacientes portadores de prótesis de cadera se producen importantes artefactos en las imágenes, secundarios a la presencia de un material de alto "z", lo que puede dificultar en gran medida su uso para IGRT en estos enfermos.

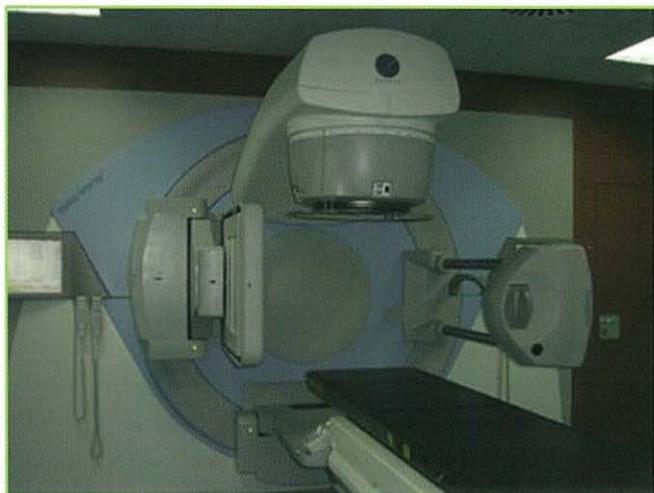


Figura 3- Accelerador lineal con los brazos robóticos que sustentan el tubo de rayos X (derecha de la foto) y el panel de captura de imágenes (izquierda de la foto) en posición extendida. Dichos brazos realizan un único giro alrededor del paciente para obtener las imágenes volumétricas con kilovoltaje.

Los equipos disponibles en el mercado de TAC integrada en el acelerador lineal son el Synergy de Elekta, el OBI (*On-Board Imager*) de Varian y el Artiste de Siemens.

La dosis administrada al paciente durante la obtención de las imágenes con el haz cónico varía entre 1 y 3 cGy dependiendo de la longitud del campo usado en el proceso, del número de proyecciones (entre 300 y 600, habitualmente) y de la anatomía del paciente. Aunque hay que tener en cuenta esta dosis la experiencia clínica demuestra que no excede a la administrada durante la obtención de dos imágenes portales ortogonales con campo abierto y campo cerrado⁹.

EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Esta tecnología permite realizar estrategias de corrección tanto *on-line* como *off-line*. La más sencilla emplea marcadores internos y dos imágenes ortogonales diarias obtenidas con kilovoltaje (antero-posterior y derecha-izquierda) en las que se pueden identificar tanto los marcadores como el isocentro pero no las láminas; estas imágenes se comparan manualmente con las DRRs creadas a partir de la TAC de planificación, haciendo coincidir los fiduciales, y se lleva a cabo una corrección *on-line* en la misma manera que con las EPID pero con la ventaja de que la calidad de la imagen es mejor y permite una más exacta identificación de los marcadores implantados.

Por otra parte, la corrección *on-line* con las imágenes volumétricas sigue los siguientes pasos: obtención de la TAC con el haz cónico de kilovoltaje mediante el giro de los brazos robóticos alrededor del paciente; captura y reconstrucción de las imágenes; comparación automática de dichas imágenes con las de la TAC de planificación mediante la escala de grises (figura 4) y desplazamiento de la mesa para recolocar el isocentro. Esta estrategia corrige los errores debidos al posicionamiento y a los movimientos de estructuras rígidas interfracciones pero tiene algunos inconvenientes. Si el tiempo de este proceso se prolonga el riesgo de errores secundarios a los movimientos intrafracción aumenta¹¹; por otra parte, tras la corrección *on-line* queda un error residual que en fantomas rígidos es menor de 1 milímetro pero en pacientes reales puede ser mayor⁴. Es por ello que se considera más conveniente realizar también una

corrección *off-line* que evalúe y compense los efectos de los movimientos de estructuras no rígidas y los movimientos intrafracción. Esta corrección *off-line* consiste en la segmentación de las zonas de interés y de los órganos deformables en las imágenes 3D obtenidas con el haz cónico; teniendo en cuenta la corrección realizada antes de la sesión de RT diaria se calcula la distribución de dosis "real" en cada fracción y la distribución de dosis acumulada y se determina qué dosis hay que administrar para compensar la baja dosificación en el PTV secundaria a los errores no corregidos tras la estrategia *on-line*. La compensación de la dosis se puede hacer al final del tratamiento o en intervalos semanales, lo que resulta más efectivo y biológicamente beneficioso. La combinación de ambas estrategias permite reducir los márgenes del PTV y corregir tanto los errores al azar como los sistemáticos y los residuales.

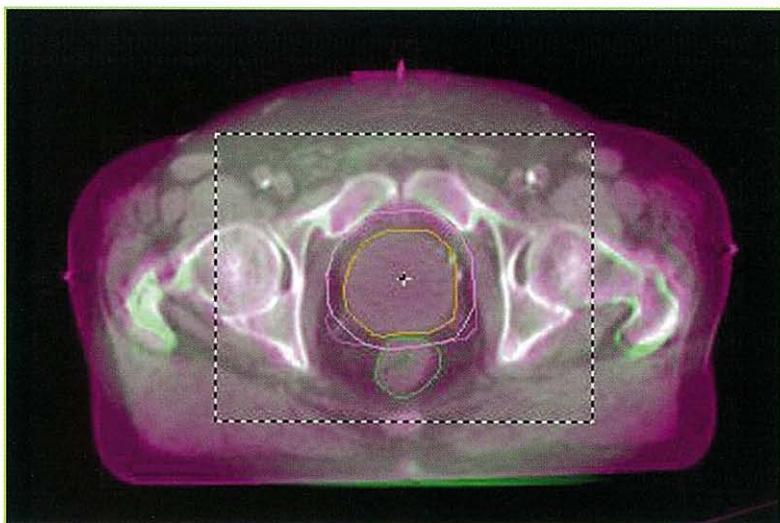


Figura 4- Corte transversal en el que se muestra la superposición de las imágenes de la TAC de planificación (en tono morado) y de la TAC obtenida con kilovoltaje (en tono verde) de un paciente con cáncer de próstata.

Létourneau⁴ también evalúa en su estudio el empleo de los marcadores implantados en combinación con las imágenes volumétricas de kilovoltaje y concluye que, hoy por hoy, la comparación con fiduciales es más exacta que la basada en las partes blandas aunque es de esperar que, con los avances tecnológicos, en un futuro próximo mejore la calidad de las imágenes obtenidas con este sistema y ello quizás haga innecesario el uso de referencias artificiales.

Sistemas de Obtención de la TAC con Megavoltaje

Partiendo de la idea de emplear el mismo haz de tratamiento para obtener imágenes del paciente en las que sean visibles las partes blandas se han desarrollado tres sistemas de TAC con megavoltaje: técnicas de TAC con corte único, con muy escasa repercusión; TAC con haz cónico de megavoltaje y aparatos de tomoterapia. Los aparatos con haz cónico integrados en el acelerador son útiles para visualizar estructuras de alto contraste, como aire y hueso, con dosis razonables de aproximadamente 10 cGy, pero presentan varias pegas, como que el tamaño de los AMFPI (*flat panel*) disponibles en la actualidad limitan el tamaño del *field-of-view* a unos 25 cm y que, debido al sistema de colimación primario del que disponen, los ángulos del haz en abanico son restringidos. Por su parte, los aparatos de tomoterapia son los que están alcanzando más auge dentro de este grupo, por lo que en los siguientes apartados nos referiremos exclusivamente a ellos⁹.

El uso del megavoltaje para obtener imágenes confiere a estos sistemas ciertas ventajas y desventajas. El isocentro no varía entre el tratamiento y la obtención del TAC de verificación ya que emplean el mismo haz para ambas funciones; las imágenes obtenidas son tridimensionales y pueden ser empleadas para la planificación virtual; se podría eliminar el uso de marcadores implantados de referencia ya que las partes blandas son visibles y, de especial interés en el tema que nos ocupa, es que no se producen artefactos cuando hay materiales de alto "z". Es decir, en pacientes portadores de prótesis de cadera se obtienen imágenes nítidas, sin artefactos visuales que dificulten la delimitación de los órganos y el cálculo de dosis. La principal desventaja frente a los sistemas de TAC con kilovoltaje es que la variabilidad tanto inter como intraobservador en el contorneo de estructuras es mayor debido al aumento del ruido y al menor contraste de imagen de las partes blandas secundarios al uso del megavoltaje¹².

DESCRIPCIÓN DE LOS APARATOS DE TOMOTERAPIA

Su nombre comercial es TomoTherapy Hi-Art® System y tienen un aspecto similar a una máquina de TAC convencional. Disponen de una mesa móvil y un túnel en forma de anillo que alberga la fuente de radiación de alta energía (3.5-6 MV). Sus funciones son dos: por una

parte se emplea para obtener imágenes de TAC helicoidal para IGRT; por otra parte, administra el tratamiento de RT mediante numerosos pequeños haces en espiral, ya que la mesa donde está acostado el paciente se desplaza a la vez que la fuente de radiación gira dentro del anillo. Esto da lugar a un haz único helicoidal, conformado mediante un colimador multiláminas, que aumenta el número de ángulos desde los que la radiación entra en el paciente, permitiendo así una mejor adaptación de las superficies de isodosis al CTV y, consecuentemente, una mayor protección de los tejidos sanos. Así, la tomoterapia es una variedad de IMRT que cuenta con las ventajas de ser más precisa y de reducir considerablemente el tiempo de cada sesión, de 30 a 5 minutos aproximadamente.

Aquí nos interesa el empleo del TomoTherapy Hi-Art® System como dispositivo para IGRT. Con el paciente en la mesa de tratamiento se obtiene una imagen tridimensional la cual, manual o automáticamente, se superpone en el monitor a la imagen de la planificación. El sistema nos proporciona seis parámetros de corrección, tres lineales y tres rotacionales, que permiten ajustar la posición actual del paciente a la planificada. La tasa de dosis en este sistema es baja, entre 899 y 11 cGy/mn, y el tiempo estimado para todo el proceso (toma de imágenes, verificación, corrección y tratamiento) entre 15 y 20 minutos/día.

Las indicaciones de la tomoterapia son, principalmente, tumores de cabeza y cuello, cánceres infantiles, metástasis múltiples en el mismo órgano o en diferentes localizaciones, tumores de pulmón y mama, reirradiaciones y cáncer de próstata.

UTILIDAD DE LOS APARATOS DE TOMOTERAPIA PARA IGRT EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

La experiencia con los aparatos de tomoterapia en el cáncer de próstata no es todavía muy amplia y la mayoría de los estudios tienen como objetivos dilucidar si es necesario seguir empleando marcadores implantados y comparar la calidad de las imágenes de megavoltaje frente a las de kilovoltaje.

Tanto Song¹² como Langen¹³ evalúan la exactitud del posicionamiento de los pacientes con las imágenes diarias del aparato de tomoterapia. El uso de tres marcadores implantados en la próstata para realizar el aline-

amiento visual se muestra como la mejor forma de valorar las imágenes, superior al alineamiento basado en la anatomía visible en la TAC y en los contornos. El registro basado en marcadores implantados tiene menos variabilidad entre diferentes usuarios y consigue discrepancias inferiores a los 3 mm. Pero el uso de marcadores implantados no deja de ser un procedimiento quirúrgico invasivo y una de las ventajas teóricas del MVCT es la posibilidad de visualizar las partes blandas de forma incruenta por lo que ésta es un área de investigación para encontrar alternativas a los fiduciales.

Referente a la calidad de las imágenes, se ha estudiado ésta comparándola con la de la TAC obtenida con kilovoltaje, tanto con haz cónico integrado en el acelerador como con aparatos de TAC clásicos en línea con el acelerador. Song¹² y col. encuentran que existen mayores variaciones tanto en el volumen como en la definición de los márgenes de la próstata y de las vesículas seminales cuando la segmentación se hace con imágenes de megavoltaje frente a las de kilovoltaje. La tendencia es a pintar volúmenes más grandes cuando el contraste de las partes blandas es menor. Por otra parte, la mayor discrepancia entre diferentes observadores a la hora de dibujar el volumen blanco prostático en imágenes de megavoltaje se objetiva en la dirección z (cráneo-caudal) que es en la que la próstata sufre mayores desplazamientos.

Técnicas en Desarrollo

Actualmente están desarrollándose distintos prototipos de máquinas con la intención de aumentar la calidad de la imagen así como de facilitar la administración del tratamiento con una mayor conformación y modulación de los haces. Entre estos destacan los sistemas que fusionan una RMN con 3 fuentes de Cobalto (dada la interferencia magnética si se empleara un acelerador) que tienen la ventaja de que no administran radiación a la hora de adquirir las imágenes y que permiten obtener una información funcional a la vez que anatómica.

Otro sistema en desarrollo es el 4D-IGRT (*system with gimbaled X-ray head*) de Mitsubishi que, basándose en una estructura de anillo similar a la del TomoTherapy, permite obtener imágenes con fluoroscopia, kilovoltaje, giros de mesa e inclinaciones del cabezal emisor de

rayos-X, aumentando la calidad de las imágenes y de la administración del tratamiento¹⁴.

Actualmente ya existe un dispositivo que permite conocer la posición del órgano en todo momento sin el empleo de rayos-X. Se trata del Calypso System, un implante transmisor electromagnético intraprostáti-co que detecta las variaciones inter e intrafracciones. Se coloca de mane-ra similar a los marcadores fiduciales y se localiza por radiofrecuencia antes de cada sesión de tratamiento, determinando los desplazamientos a realizar para posicionar el isocentro respecto a las coordenadas de la localización actual del órgano¹⁵.

Bibliografía

1. Schallenkamp JM y col. *Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on Intraprostatic gold markers and electronic portal imaging.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2005;63(3):800-811.
2. Kupelian PA y col. *Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2005;5:1291-1296.
3. Ullman KL y col. *Intra-and inter-radiation therapist reproducibility of daily iso-center verification using prostatic fiducial markers.* “Radiother Oncol” 2006;1:2
4. Létourneau D, Martinez AA, Lockman D y col. *Assessment of residual error for online cone-beam CT-guided treatment of prostate cancer patients.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2005;62(4):1239-1246.
5. Arsenault C, Bissonnette JP, Dunscombe P, Johnson H, Mawko G, Seuntjens J: *Electronic portal imaging devices. CAPCA: Standar for quality control at canadian radiation treatment centres.* July 2005.
6. Berthelet E, Truong PT, Zavgorodni S, Moravan V, Liu MC, Runkel J, Bendorffe B, Sayers D: *Consistency in electronic portal imaging registration in prostate cancer radiation treatment verification.* Radiother Oncol Sep” 2006;19:1-37.
7. Herman M, Pisansky TM, Kruse JJ, y col. *Technical aspects of daily on-line positioning of the prostate for three-dimensional conformal radiotherapy using an electronic portal imaging device.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2003;57:1131-1140.
8. Suban DA, Dong L, Cheung R y col. *Ultrasound-based localization.* “Semin Radiat Oncol” 2005;15:180-191.
9. Jaffray D.A. *Emergent technologies for 3-dimensional image-guided radiation delivery.* “Semin Radiat Oncol” 2005;15:208-216.
10. Sorcini B, Tilikidis A. *Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform).* “Cancer Radiother” 2006 Sep;10(5):252-257.
11. Wu Q, Liang J, Yan D. *Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer.* “Phys Med Biol” 2006;51:1405-1419.
12. Song WY, Chiu B, Barman GS, Lock M, Rodrigues G, Ash R, Lewis C, Fenster A, Battista JJ, Van Dyk J. *Prostate contouring uncertainty in megavoltaje computed tomography images acquired with a helical tomotherapy unit during image-guided radiation therapy.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 2006;65(2):595-607.

- 13.** Langen MJ, Zhang Y, Andrews RD, Hurley ME, Meeks SL, Poole DO, Eng B, Willoughby TR, Kupelian PA. *Initial experience with megavoltage (MV) CT guidance for daily prostate alignments.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2005;62(5):1517-1524.
- 14.** Kamino Y, Takayama K, Kokubo M y col. *Development of a four-dimensional image-guided radiotherapy system with a gimbaled X-ray head.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2006;66:271-278.
- 15.** Kupelian PA, Willoughby T, Mahadevan A y col. *A new localization system for tumor tracking during external beam radiation therapy.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2007;67(4):1088-1098.

capítulo

18 Radioterapia Hipofraccionada

Víctor Macías Hernández
Servicio de Oncología Radioterápica
CAPIO HOSPITAL GENERAL DE CATALUÑA- BARCELONA

CONTENIDO

- Cociente α/β de la próstata
- Revisión bibliográfica de los estudios publicados
- Consideraciones sobre la implementación de la HYPORT

La radioterapia hipofraccionada, en el tumor de próstata localizado, tuvo sus inicios en la década de los 80, de un modo empírico, en algunos centros en el ámbito anglosajón, aunque no fue hasta las primeras publicaciones hace 15 años, que sugirieron un comportamiento "particular" del cáncer de próstata, cuando se despertó la controversia y un creciente interés en el ámbito de la radioterapia. La observación que el cociente α/β del tumor prostático es similar o inferior al de los tejidos de respuesta tardía rectales, planteaba interrogantes acerca de la idoneidad del fraccionamiento "clásico" y una justificación teórica al uso del hipofraccionamiento. Los escasos grupos con experiencia en hipofraccionamiento analizaron sus datos, concluyendo que, si bien el hipofraccionamiento no era claramente superior tampoco sus resultados diferían sensiblemente de la radiotherapy normofraccionada. Coincidía en el tiempo con la difusión de los sistemas de radioterapia guiada por la imagen, que hacían posible una mayor aproximación entre el tratamiento planeado y el administrado. Los resultados preliminares de radioterapia hipofraccionada a altas dosis, que empiezan a publicarse, parecen confirmar que se consigue una ganancia terapéutica. En este momento hay en marcha numerosos estudios, entre ellos diversos fase III investigando el esquema de irradiación óptimo.

Cociente α/β de la Próstata

La interacción de las radiaciones ionizantes con las células causa un daño en éstas debido a la ruptura de las moléculas de ADN. La mayoría de los daños son reparados correctamente (potencialmente letales), pero algunas rupturas de la doble cadena son irreparables o reparadas incorrectamente.

mente, lo que conduce a la muerte celular durante la mitosis (letrales). Algunas lesiones letales son producidas por la ruptura directamente irreparable de la doble cadena por un único fotón. En otras ocasiones las lesiones letales son producidas por la ruptura de doble cadena por un par de fotones, que aunque individualmente posiblemente habrían sido reparadas correctamente, producidas próximas en el tiempo, son reparadas incorrectamente.

Hay varios modelos matemáticos que tratan de predecir la fracción celular sobreviviente a la irradiación. El Modelo Lineal Cuadrático es sencillo pero consistente y puede usarse para predecir la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad. Su expresión más simple considera solo la reparación celular tras la irradiación,

$$1. \quad S_f = e^{-\alpha D(t) - \beta G(t) D(t)^2}$$

donde, S_f es la fracción celular sobreviviente, $D(t)$ es la dosis total depositada en un tiempo t , α es una constante particular de cada tipo celular y representa el daño celular letal debido a la ruptura de la doble cadena por un único fotón. Es directamente proporcional a $D(t)$, β es también una constante particular de cada tipo celular y representa la contribución al daño celular letal de pares de fotones. Las rupturas de la doble cadena serán reparables o no dependiendo de su aproximación en el tiempo, $G(t)$ está relacionado con la constante de tiempo de reparación celular, con la tasa de dosis y $D(t)$.

En radioterapia externa estándar, como el tiempo de irradiación de una fracción es mucho más corto (segundos) que la constante del tiempo de reparación (una hora), el término $G(t)$ equivale a la unidad. Por otra parte, si las fracciones son diarias no hay interacción entre ellas, de modo que la fracción celular sobreviviente total es simplemente el producto de la fracción sobreviviente tras cada fracción por el número total de fracciones.

La anterior ecuación se simplifica así:

$$2. \quad S_f = e^{-\alpha n d - \beta n d^2} = e^{-(a + ? d) D}$$

donde, d es la dosis por fracción, n es el número de fracciones, de modo que $D = nd$. Los valores de los parámetros α y β de las distintas neoplasias se pueden obtener a partir de los datos clínicos de supervivencia. La ecuación necesaria para ello fue propuesta por Munro y Gilbert en 1961 relacionando la fracción celular sobreviviente del Modelo Lineal Cuadrático con la supervivencia. La fórmula, modificada por Zaider y col. para analizar en 2001 los datos de radioterapia externa del Memorial Sloan Koettering Cancer Center, es la siguiente,

$$3. \quad P(t) = e^{-N_0 F(t) S_f}$$

donde, $P(t)$ es la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a un tiempo t , N_0 es el promedio de células clonogénicas antes de la irradiación, $F(t)$ es una función relacionada principalmente con el tiempo.

El cociente α/β es la dosis a la cual el efecto del coeficiente α (daño letal por un único impacto) es igual al del coeficiente β (daño letal producido por acumulación de daños subletales).

En 1999 Brenner y Hall¹ calcularon a partir de la supervivencia libre de enfermedad a tres años tras braquiterapia o tras radioterapia externa un cociente α/β del cáncer de próstata de 1.5 Gy (intervalo de confianza del 95% 0.8-2.2 Gy). Este dato despertó gran interés por ser mucho menor que el $\alpha/\beta \geq 7$ Gy de la mayoría de los tumores malignos. En 2003 Wang y col.², corrigiendo algunos de los datos utilizados por Brenner y Hall, concluyeron que el α/β para el cáncer prostático era superior, del orden de 3 Gy. Por ejemplo, Brenner y Hall habían estimado un N_0 de 10^2 cuando el número de células clonogénicas antes de la irradiación es según Steel del orden de 10^6 , cifra que sí utilizaron Wang y col. Pero el punto clave de la diferencia entre ambos grupos es la toma en consideración o no de la repoblación celular (figura 1), ya que el modelo matemático utilizado por ambos grupos llega a conclusiones casi idénticas.

Si no se tiene en cuenta la repoblación celular, por considerar que ésta es irrelevante porque el tratamiento radioterápico dura unas pocas semanas, el α/β que se obtiene es 1.5 Gy (Brenner y Hall). Si en cambio se considera que las células tumorales prostáticas inician la repoblación en un corto periodo de tiempo el α/β que se obtiene es 3 Gy (Wang y col.).

El tiempo desde el inicio de la radioterapia hasta que comienza la proliferación acelerada de las células tumorales (T_k) que utilizaron Wang y col. fue de 0-28 días. No parece razonable asumir un tiempo de inicio de la repoblación tan corto como < 4 semanas. La observación de que tiempos totales de tratamiento superiores a 9 semanas no influyen en el control local, y el hecho de que la elevación del PSA tiene lugar 10-16 meses tras la radioterapia parece indicar un T_k del orden de meses. Además, parece existir una relación (ratio de 5-6) entre T_k y el tiempo de doblaje (T_{pot}) en algunos tipos de tumores. Si se mantiene esta ratio para el cáncer de próstata, dado que su T_{pot} es 42 días, el T_k sería del orden de 210-252 días.

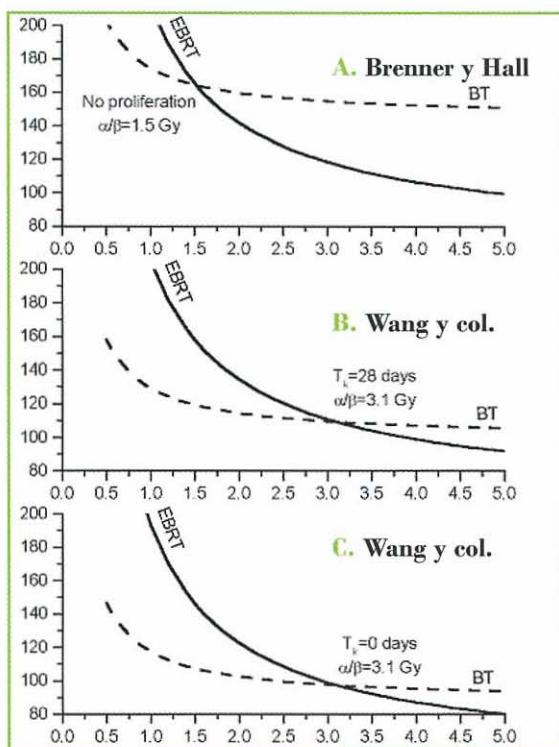


Figura 1- Influencia de los factores relacionados con la repoblación celular del cáncer prostático en la respuesta a un tratamiento con radioterapia externa 70 Gy/fx2 (EBRT) o con braquiterapia con I-125 (BT). A) Parámetros de Brenner y Hall. B y C) Parámetros de Wang y col. BED= Dosis Biológica Efectiva. T_k = tiempo de inicio de la repoblación celular tumoral. (Modificado de: De Dasu A, Fowler JE. Phys Med Biol. 2005 Mar 21;50(6):L1-4).

Cuando se calcula la supervivencia libre de enfermedad respecto a la dosis con los parámetros utilizados por Brenner y Hall o bien con los utilizados por Wang y col., se observa que:

1. Las curvas de supervivencia obtenidas con las constantes de Wang presentan una excesiva pendiente que no está de acuerdo con los datos de la experiencia clínica;
2. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad obtenida con los datos de Wang y col. es mayor que con los de Brenner y Hall;
3. En ambos casos las curvas muestran la gran sensibilidad de la supervivencia libre de enfermedad al incremento de la dosis total de radioterapia.

Finalmente, los resultados que se van conociendo de los estudios de HYPORT⁴⁻⁷ no contradicen una estimación de $\alpha/\beta \leq 2$ Gy.

En cualquier caso el coeficiente α/β del cáncer de próstata es inferior o similar al α/β del recto, el principal órgano de riesgo en la irradiación prostática, lo que nos obliga a plantearnos el uso de la HYPORT en la radioterapia del cáncer de próstata.

La Dosis Biológica Equivalente (DBE) es la teórica dosis total, con una irradiación de n fracciones a una dosis por fracción d , que sería requerida para producir un efecto E en el tumor o en los tejidos sanos (relacionada con un cierto nivel de inactivación celular). Se expresa en la ecuación:

$$4. E = -L S_f = \alpha n d + \beta n d^2 = n d (\alpha + \beta d)$$

$$5. E / \alpha = n d [1 + d / (\alpha/\beta)]$$

Esta fórmula, derivada del **Modelo Lineal Cuadrático**, demuestra que el efecto biológico de la irradiación fraccionada es directamente proporcional a la dosis por fracción e inversamente proporcional al α/β de los tejidos (de respuesta rápida o lenta) o del tumor.

Observamos que el tiempo total de irradiación no está incluido en la ecuación. Los tejidos de respuesta lenta dentro de los órganos sanos que rodean el tumor presentan una proliferación mínima. El tiempo total de tratamiento no influye en la aparición de reacciones tardías, sí en cambio el volumen de órgano tratado u otros factores relacionados con la comorbilidad. La disminución del tiempo total de tratamiento incrementa en cambio la toxicidad aguda y su incremento puede reducir el control tumoral. El mayor factor limitante en radioterapia es el efecto sobre los tejidos de respuesta tardía. La tolerancia de estos tejidos disminuye con dosis por fracción altas y cocientes/bajos.

Clásicamente la mayor ganancia terapéutica se consigue administrando a bajas dosis por fracción una dosis alta de radiación dentro de la tolerancia de los tejidos de respuesta lenta y en un corto periodo de tiempo siempre que la toxicidad aguda sea aceptable.

A la luz de las publicaciones que informan que el α/β del cáncer prostático es menor o igual que el de los tejidos sanos próximos, es razonable considerar que el clásico esquema de radiación, no tiene sentido en esta neoplasia. Se puede establecer la hipótesis de que la radioterapia hipofraccionada (HYPORT) en comparación con la radioterapia normofraccionada (NRT) lograría disminuir la toxicidad tardía si se irradia con una dosis isoefectiva para el tumor o mejorar el control tumoral manteniendo la misma tasa de complicaciones tardías. Fowler y col³, pronostican un incremento en el control bioquímico del orden del 15-20% con HYPORT.

La situación es más compleja si se tiene en cuenta que la población de células cancerígenas del tumor no es homogénea. Por ejemplo existe una proporción de células hipoxicas que es mayor en los tumores con índice Gleason alto. Se desconoce la significación clínica que pueda tener. Es posible, como apuntan Nahum y col., que la hipoxia celular pudiera incrementar el α/β del tumor prostático, aunque esta elevación podría verse corregida por un enlentecimiento de la proliferación celular secundaria a un deficitario aporte nutricional.

Hasta 10/2004 el tratamiento estándar en nuestro centro para los grupos de riesgo intermedio-alto era NRT a dosis de 80-82 Gy / 2 Gy / 8.2-8.4 semanas. El objetivo de la HYPORT fue disminuir la tasa de efectos secundarios tardíos manteniendo la misma probabilidad de supervivencia libre de enfermedad. El fraccionamiento empleado es 2.6 Gy / 5 sesiones a la semana para conseguir un tiempo total de tratamiento no inferior a 5 semanas con la intención de limitar un posible incremento de la toxicidad aguda.

Partiendo de la ecuación (2) se obtiene,

$$6. \quad D_2 = D_1 [d_1 + (\alpha/\beta)] / [d_2 + (\alpha/\beta)]$$

$D_2 = 82 [2 + 1.5] / [2.6 + 1.5] = 82 \times 0.85 = 69.7$ Gy para el tumor ($\alpha/\beta = 1.5$ Gy).

Redondeando a 27 fracciones ($69.7/2.6=26.8$), la dosis isoefectiva para 82 Gy en fracciones de 2 Gy (82 Gy/fx2) es 70.2 Gy ($27 \times 2.6 = 70.2$) en fracciones de 2.6 Gy (70.2 Gy/fx2.6).

Para ilustrar la teórica ganancia terapéutica de la HYPORT en el tumor de próstata calculamos las equivalencias de dosis de los dos esquemas de fraccionamiento (HYPORT y NRT) para el carcinoma de cuello uterino y el carcinoma prostático.

a) Carcinoma del cuello uterino ($\alpha/\beta = 14$ Gy), recto ($\alpha/\beta = 6$ Gy de acuerdo con Brenner y col.), dosis total de referencia = D₁ = 82 Gy, dosis por fracción en NRT = d₁ = 2 Gy, dosis por fracción en HYPORT = d₂ = 2.6 Gy.

$$D_2 = D_1 [d_1 + (\alpha/\beta)] / [d_2 + (\alpha/\beta)] = 82 [2 + 14] / [2.6 + 14] = 82 \times 0.96 = 78.7 \text{ Gy}$$

$$D_2 = D_1 [d_1 + (\alpha/\beta)] / [d_2 + (\alpha/\beta)] = 82 [2 + 6] / [2.6 + 6] = 82 \times 0.93 = 76.3 \text{ Gy}$$

Se obtiene así que la dosis isoefectiva para 82 Gy/fx2 es 78.7 Gy/fx2.6 para el carcinoma de cuello uterino, y de 76.3 Gy/fx2.6 para el recto. Irradiando con fracciones de 2.6 Gy, al alcanzar el nivel de dosis de 76.3 Gy se ha igualado para el recto el efecto de la dosis de 82 Gy/fx2. De modo que continuando el tratamiento hasta la dosis de 78.7 Gy, si queremos mantener invariable la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad, se añade un excedente de dosis al recto. En estas condiciones existe una disminución del índice terapéutico al irradiar el carcinoma de cervix uterino con fracciones de 2.6 Gy en lugar de con fracciones de 2 Gy.

b) Carcinoma prostático ($\alpha/\beta = 1.5$ Gy), recto ($\alpha/\beta = 6$ Gy), dosis total de referencia = D₁ = 82 Gy.

$$D_2 = D_1 [d_1 + (\alpha/\beta)] / [d_2 + (\alpha/\beta)] = 82 [2 + 1.5] / [2.6 + 1.5] = 82 \times 0.85 = 69.7 \text{ Gy}$$

$$D_2 = D_1 [d_1 + (\alpha/\beta)] / [d_2 + (\alpha/\beta)] = 82 [2 + 6] / [2.6 + 6] = 82 \times 0.93 = 76.3 \text{ Gy}$$

La dosis isoefectiva para 82 Gy/fx2 es 69.7 Gy/fx2.6 para el adenocarcinoma de próstata, y de 76.3 Gy/fx2.6 para el recto. Si queremos mantener invariable la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad administraremos 69.7 Gy/fx2.6. A este nivel de dosis no se ha igualado para el recto el efecto (toxicidad) producido por la dosis de 82 Gy/fx2, que sería de 76.3 Gy/fx2.6. De modo que existe un incremento del índice terapéutico al irradiar el adenocarcinoma de próstata con fracciones de 2.6 Gy en lugar de fracciones de 2 Gy.

c) Adoptando una actitud más cauta, calculamos las dosis equivalentes en un escenario más desfavorable: carcinoma prostático ($\alpha/\beta = 3$ Gy), recto ($\alpha/\beta = 4$ Gy), dosis total de referencia = $D_1 = 82$ Gy.

$$D_2 = D_1 [d_1 + (\alpha/\beta)] / [d_2 + (\alpha/\beta)] = 82 [2+3] / [2.6+3] = 82 \times .89 = 73 \text{ Gy}$$

$$D_2 = D_1 [d_1 + (\alpha/\beta)] / [d_2 + (\alpha/\beta)] = 82 [2+4] / [2.6+4] = 82 \times 0.90 = 73.8 \text{ Gy}$$

En esa situación, la toxicidad tardía rectal usando HYPORT es similar a la NRT.

En conclusión, si el cociente α/β es del orden de 1.5 Gy el beneficio terapéutico utilizando dosis por fracción > 2 Gy es considerable. Si el α/β es del orden de 3 Gy la HYPORT no mejorará la respuesta tumoral a la irradiación, aunque sí obtendremos unas importantes ventajas relacionadas con la calidad de vida del paciente, y en términos sociales y económicos. En nuestro protocolo el tiempo total de tratamiento se reduce desde 8.2 semanas con NRT a 5.6 semanas con HYPORT.

Revisión Bibliográfica de los Estudios Publicados

En la década de los 70 unos pocos centros, generalmente británicos, efectuaban tratamientos de pacientes con cáncer de próstata localizado con HYPORT acelerada.

En 1995 se inició un estudio aleatorio multicéntrico canadiense⁴ comparando NRT con HYPORT acelerada en cáncer de próstata T1-2. Con un seguimiento medio de 5.7 años la tasa de fallos bioquímico/clínicos fue mayor con la HYPORT que con la NRT (60% vs. 53%). No se observaron entre ambos brazos diferencias en el porcentaje de biopsias positivas a los 2 años, en la supervivencia global ni en la toxicidad tardía (3%). En cambio la toxicidad aguda urológica y la intestinal grado 3-4 fue más frecuente en la HYPORT (11% vs. 7%). La toxicidad aguda incluía los eventos ocurridos hasta el quinto mes después de la distribución aleatoria definidos según la escala de toxicidad del

Instituto Nacional del Cáncer de Canadá.

El grupo australiano de Yeoh y col.⁵ realizaron un ensayo fase III en cáncer de próstata T1-2 con un esquema de tratamiento similar. Utilizaron la escala SOMA-LENT y el cuestionario de la función sexual de la EORTC. Con un seguimiento medio de 48 meses (6-108 meses) no se observó diferencias de toxicidad a 5 años entre las dos ramas excepto en la urgencia fecal entre aquellos tratados con HYPORT. Además los síntomas rectales al mes de terminada la radioterapia eran más severos en la HYPORT. No hubo diferencias a los 5 años en la supervivencia libre de recidiva bioquímica (56%) ni en la supervivencia global (85%).

Livsey y col.⁶ revisaron la experiencia del Christie Hospital en HYPORT acelerada en cáncer de próstata. Aunque no es un estudio aleatorio, el grupo de pacientes es numeroso y el tratamiento muy homogéneo. Con un seguimiento medio de 48 meses, la supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años fue 82%, 56% y 39% para el riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. La toxicidad tardía urológica grado 2 de la RTOG fue 9% y 5% la intestinal.

En los 3 estudios precedentes⁴⁻⁶ se utilizaron dosis inferiores al estándar actual (dosis equivalente 2Gy \leq 70 Gy).

A partir del mayor conocimiento de las características radiobiológicas del cáncer de próstata y de un efecto dosis-respuesta favorable, se diseñaron protocolos de tratamiento administrando una dosis más elevada (dosis equivalente 2Gy > 80 Gy).

El grupo del Cleveland Clinic Foundation⁷ efectuaron un tratamiento de HYPORT acelerada con radioterapia con modulación de la intensidad (RTMI), guiada por imagen ecográfica. La toxicidad aguda urinaria y rectal (grado 2 fue 15% y 19%, respectivamente, ningún grado 3) fue ligeramente inferior que la de un grupo tratado contemporáneamente con NRT. Con un seguimiento medio de 66 meses la supervivencia libre de recidiva bioquímica a los 5 años fue 97%, 93% y 75% para bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. La toxicidad urológica actuarial a los 5 años grado 3 fue 1% e intestinal fue 3%.

El Fox Chase Center⁸ llevó a cabo un estudio aleatorizado de HYPORT acelerada vs. NRT. Los pacientes fueron tratados con RTMI fusionando TAC con resonancia magnética en el contorneado. No se observaron diferencias significativas en toxicidad urinaria e intestinal entre ambos grupos al tercer mes del seguimiento, pero sí un incremento significativo de la toxicidad aguda urológica en el brazo HYPORT en las semanas 2^a y 3^a (figura 2). Los factores predictivos de toxicidad temprana fueron el grado de repleción vesical y el porcen-

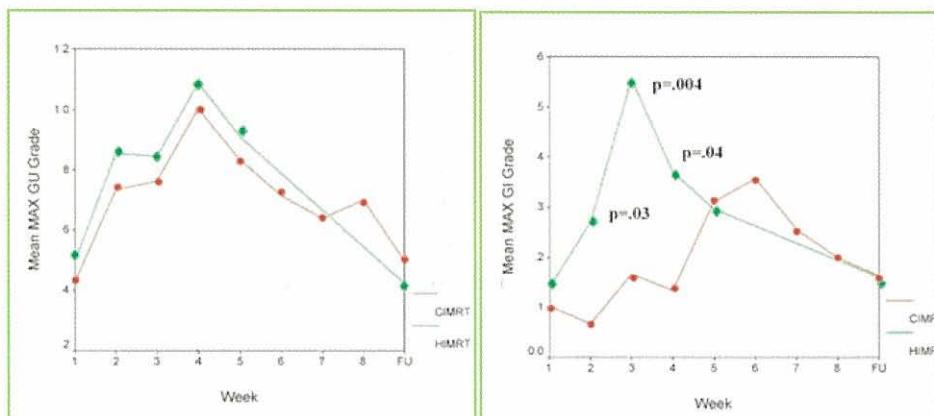


Figura 2- Evolución de la toxicidad aguda durante el tratamiento radioterápico del estudio randomizado del Fox Chase Center⁸. La línea verde corresponde al brazo de radioterapia hipofraccionada y la línea roja a la radioterapia normofraccionada. Las flechas indican el tiempo total de tratamiento de cada esquema. FU hace referencia al mes 3º de seguimiento tras la irradiación.

taje de recto que recibió dosis medias de radiación (50-65 Gy).

Akimoto y col.⁹ administraron altas dosis de radiación con RTC3D pero manteniendo el mismo tiempo total de tratamiento que con NRT. Con un seguimiento medio de 35 meses el sangrado rectal grado 2 fue 23% y grado 3 fue 2%. Los factores predictivos de rectorragia fueron la diabetes y los parámetros dosis/volumen del recto.

Norkus y col.¹⁰ han iniciado un estudio aleatorio comparando NRT (74 Gy /fx2) con HYPORT acelerada (36 Gy /fx3 + 18 Gy/fx4.5). Los resultados preliminares muestran una discreta reducción de la toxicidad aguda en la rama HYPORT, sin observarse grado 3 RTOG.

Se ha publicado recientemente un estudio fase II de HYPORT estereotáctica¹¹. La toxicidad urinaria grado 1-2 fue 49%, rectal 39% y 1 caso de grado 3 urológica. Con un seguimiento medio de 41 meses (21-60) la toxicidad tardía urinaria grado 1-2 fue 45% y rectal fue 37%, sin grado 3.

Dearnaley y col.¹³ han presentado los resultados con un seguimiento medio de 2 años de un estudio aleatorio multicéntrico (CHHIP). Aunque los resultados de toxicidad aguda y tardía son similares en ambos grupos, parece observarse una tendencia a presentarse más toxicidad urológica en el brazo HYPORT frente a mayor toxicidad intestinal en el brazo NRT.

En la tabla 1 se resumen los principales parámetros del protocolo HYPORT de los estudios publicados.

En resumen, los dos principales estudios randomizados con un seguimiento suficiente⁴⁻⁵ no observaron diferencias significativas en toxicidad tardía entre ambos tratamientos excepto un incremento en la urgencia fecal en el brazo HYPORT en el ensayo de Yeoh y col⁵. En estos mismos estudios no se ha detectado diferencias en la supervivencia global, aunque sí un incremento del 7% de fallos bioquímicos en la rama HYPORT descrito por Lukka y col⁴. En los 5 ensayos fase III^{4,5,8,10,13} no existen diferencias significativas en cuanto a toxicidad aguda, excepto en el trabajo de Lukka y col⁴, en el que se observa más morbilidad, principalmente urinaria en el grupo de HYPORT.

En las publicaciones^{4,5} en las que se observa una desventaja de la HYPORT respecto a la NRT, la técnica radioterápica fue convencional 2D a dosis bajas. Las actualizaciones de los ensayos más recientes usando RTC3D o RTMI a dosis altas despejarán las dudas sobre la posible influencia de la técnica empleada en los resultados.

La radioterapia hipofraccionada aumenta la inseguridad en la reproducción del tratamiento planificado. Ciertamente a medida que disminuye el número de fracciones, mayor es la incertidumbre geométrica, al menos sin una verificación del posicionamiento *on-line*. Sin embargo el incremento esperado en la probabilidad de control tumoral secundaria a HYPORT parece compensar con creces la pérdida debida al fallo geográf-

fico en un tratamiento radioterápico convencional (colocación basada en marcas cutáneas con la ayuda de láseres fijos)¹².

Autor	N _{HYPORt}	Técnica	DTN	DPF	DE _{2Gy}
Collins	232	RT2D	36	6	77.1
Lukka⁴	466	RT2D	52.5	2.625	56.5
Yeoh⁵	108	RT2D	55	2.75	66.8
Higgins	300	RT2D	52.5	2.625	56.5
Livsey⁶	705	RTC3D	50	3.125	66.1
Kupelian⁷	100	RTMI	70	2.5	80
Pollack⁸	50	RTMI	70.2	2.7	84.2
Kitamura	31	RTMI	65-70	2.5	74.3 - 80
Koukourakis	7	RTC3D	51	3.4	71.4
Akimoto⁹	53	RTC3D	69	3	88.7
Norkus¹⁰	22	RT2C3	57 (36+18)	3 - 4.5	77.13
Soete	36	RTMI	56	3.5	80
Bahary	42	RTC3D	57	3	73.3
Madsen¹¹	40	RTE _x	40	6.7	93.7
Dearnaley	100	RTMI	57-60	3	74 - 78

Tabla 1- Características de los protocolos de radioterapia externa con fotones hipofraccionada en pacientes con cáncer de próstata no diseminado.

Abreviaturas:

N_{HYPORt}= número de pacientes tratados con HYPORT; DTN= dosis total nominal; DPF= dosis por fracción; DE_{2Gy} =hemos calculado la dosis equivalente en fracciones de 2 Gy suponiendo α/β 1.5 Gy; RTE_x = radioterapia estereotáctica.

Consideraciones sobre la Implementación de la HYPORT

1. Llevada a cabo por un equipo con experiencia en la radioterapia del cáncer de próstata, con una continua dinámica de revisión/mejora del protocolo técnico, y que conoce los resultados y efectos adversos de sus tratamientos.

- 2.** Mantener el protocolo habitual del Servicio modificándolo solo en lo referente al fraccionamiento y a la evaluación del plan (criterios estrictos).
- 3.** Definir unos objetivos. Inicialmente emplear dosis equivalentes a las utilizadas habitualmente.
- 4.** La mayoría de los protocolos utilizan un fraccionamiento entre 2.5 y 3 Gy manteniendo 5 sesiones semanales. Un tiempo total de tratamiento inferior a 4 semanas podría incrementar la toxicidad aguda o empeorar el control, merced a una dificultad en la oxigenación. Es esperable mayor beneficio con una dosis por fracción superior (3-4 Gy) en cuyo caso puede ser preferible una moderada protracción.
- 5.** Contraindicación relativa posible: antecedente de retención aguda de orina.
- 6.** Puede ser aconsejable tratar precozmente la toxicidad aguda rectal con vistas a limitar la toxicidad tardía.
- 7.** No es imprescindible implementar previamente la radioterapia con modulación de intensidad. Es aconsejable la radioterapia guiada por la imagen. Es imprescindible un adecuado control del posicionamiento.

Bibliografía

1. Brenner DJ, Hall EJ. *Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Mar 15;43(5):1095-101.
2. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. *How low is the alpha/beta ratio for prostate cancer?* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jan 1;55(1):194-203.
3. Fowler JE, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. *What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer?* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jul 15;56(4):1093-104.
4. Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al: *Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer*. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):6132-8.
5. Yeoh 2006. *Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: Updated results of a phase III randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15;66(4):1072-83.
6. Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP, Swindell R, Read G, Khoo VS, Logue JP. *Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Dec 1;57(5):1254-9.
7. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. *Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Dec 1;63(5):1463-8. Epub 2005 Sep 19.
8. Pollack A, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma CM, McNeeley SW, Buuyounouski MK, Price RA Jr. *Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Feb 1;64(2):518-26. Epub 2005 Oct 19.
9. Akimoto T, Muramatsu H, Takahashi M, Saito J, Kitamoto Y, Harashima K, Miyazawa Y, Yamada M, Ito K, Kurokawa K, Yamanaka H, Nakano T, Mitsuhashi N, Niibe H. *Rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: correlation between clinical and dosimetric parameters and the incidence of grade 2 or worse rectal bleeding*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Nov 15;60(4):1033-9.
10. Norkus D, Valuckas KP, Miller A, Plieskiene A, Kurtinaitis J. *A preliminary safety study of hypofractionated radiotherapy for local prostate cancer*. Medicina (Kaunas). 2005;41(12):1035-41.
11. Madsen BL, His RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. *Stereotactic*

hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Mar 15;67(4):1099-105.

- 12.** Song WY, Schaly B, Bauman G, Battista JJ, Van Dyk J. *Evaluation of image-guided radiation therapy (IGRT) technologies and their impact on the outcomes of hypofractionated prostate cancer treatments: a radiobiologic analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Jan 1;64(1):289-300.
- 13.** Dearnaley D, Syndikus I, Norman AR, Khoo V, South C, Naismith O, Mayles W, Huddart R, Horwich A, Parker C. *Conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy in prostate cancer: Preliminary report on acute and late toxicity (ISRCTN97182923). A phase III multicentre trial (CHHIP).* 2007 ASCO Prostate Cancer Symposium. Abstract No 303.

Hormonoterapia

capítulo

Tipos de Tratamientos Hormonales. Efectos Secundarios de la HT

Almudena Zapatero - Carmen Martín de Vidales - Felipe Couñago

Servicio de Oncología Radioterápica

HOSPITAL DE LA PRINCESA - MADRID

CONTENIDO

- Tipos de tratamientos hormonales
- Otros fármacos
- Modalidades de empleo de tratamiento hormonal
- Efectos secundarios de la HT

La proliferación y supervivencia de la próstata tumoral está regulada por la misma interrelación entre el receptor androgénico (RA) y andrógenos (testosterona) que es responsable del funcionamiento correcto de la próstata normal. Por lo tanto, en el cáncer de próstata (CP) (enfermedad hormono-dependiente), las estrategias terapéuticas comúnmente empleadas están dirigidas a reducir o eliminar la producción y/o acción de la testosterona.

La deprivación androgénica (DA) [mediante análogos de LHRH (LHRHa) bien sólos o en combinación con antiandrógenos (AA) -denominada bloqueo androgénico máximo, total o completo (BAM)-], representa en la actualidad el *Gold Standard* del tratamiento hormonal del cáncer de próstata, tanto a) en primera línea en los pacientes con CP avanzado-metastásico, como b) en terapia adyuvante al tratamiento local (radioterapia -RT-) en pacientes de alto riesgo.

En el primer caso, el tratamiento hormonal retrasa la morbilidad producida por el tumor y produce una mejoría sintomática y bioquímica, cuya duración en el cáncer metastásico suele ser de 14 a 20 meses. La tasa de respuestas a una segunda maniobra hormonal tras la resistencia a una primera línea suele ser del 20%, con una duración de la respuesta entre 3 y 5 meses.

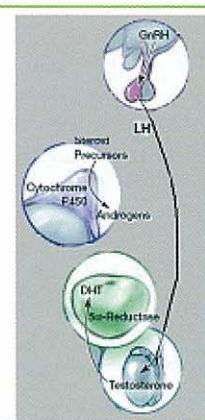
En el segundo caso, asociado a RT en pacientes seleccionados con enfermedad localmente avanzada o de alto riesgo, produce un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad y libre de metástasis, así como en supervivencia global y causa-específica.

El objetivo por tanto de la terapia hormonal en el CP es eliminar el efecto de los andrógenos en las células tumorales de la próstata.

Esto puede conseguirse de diversas maneras (tabla1). Mediante orquiectomía bilateral, con la inhibición de la secreción de gonadotropinas hipofisarias con agonistas o antagonistas de la LHRH, con estrógenos o con antiandrógenos.¹

Tabla 1

1.- Tratamiento inicial:
Orquiectomía
Agonista LHRH +/- antiandrógeno 2-4 semanas
Agonista LHRH + antiandrógeno
Antiandrógenos a dosis altas
2.- Tratamientos tras la reciaña:
Antiandrógeno
Ketoconazol +/- glucocorticoides
Estrógenos
Suspender antiandrógenos si estaba con tratamiento combinado
Agonista LHRH o orquiectomía si el tratamiento inicial fue un antiandrógeno



Tipos de Tratamiento Hormonales

A. CASTRACIÓN

Orquiectomía Bilateral

Procedimiento sencillo y que consigue unos niveles de castración en suero a las 24 horas. Sin embargo, suele estar asociado a problemas psicológicos, particularmente en hombres jóvenes. Produce pérdida de la libido y la función sexual, pérdida de masa muscular, sofocos, osteoporosis con riesgo del incremento de fracturas y disminución de los niveles de hemoglobina en algunos pacientes. Estaría especialmente indicado en pacientes en los que sea evidente que no van a cumplir de forma adecuada el tratamiento farmacológico.

Análogos de la LHRH (LHRHa)

- **Mecanismos de acción.** Aunque inicialmente el tratamiento del CP con los LHRHa se inició debido a su acción a nivel hipofisario, se ha demostrado posteriormente que los LHRHa tiene un efecto directo en las células cancerosas prostáticas debido a que expresan receptores de gonado-

tropinas, de forma similar a los expresados en la hipófisis. De hecho, se ha encontrado expresión de UNAM de LHRHa en varias líneas celulares prostáticas. Además diversos estudios han publicado la existencia de locus de unión específicos para LHRHa en células de CP, aunque su afinidad fue inferior que la de los receptores hipofisarios, al menos en algunas de las células examinadas.

El hecho de que las células prostáticas expresen un número relativamente elevado de receptores de gonadotropinas sugiere que estas gonadotropinas pueden ejercer no sólo un efecto indirecto mediado por andrógenos, sino más interesante, un efecto directo antiproliferativo sobre las células tumorales. Aún más, se ha detectado un efecto inhibitorio de proliferación celular tumoral mediado por LHRHa en líneas celulares andrógeno-independientes de CP. Esta acción antiproliferativa de los LHRHa sobre las células cancerosas ha sido vinculada con la supresión del receptor de las *tirosin-kinasas*, por lo que parecería que los LHRHa podrían mantener una "crosstalk" o conversación cruzada con los factores de crecimiento, atenuando su acción mitogénica.

En la última década se ha postulado que este efecto antiproliferativo de los LHRHa en las células cancerosas prostáticas podría estar mediado por una inducción directa de la apoptosis. Es decir, los LHRHa inducirían apoptosis al menos en algunas células prostáticas cancerosas, mediante la activación de la vía de estrés-inducido por las tirosin-kinasas, inhibida a su vez por la vía PI3K-PKB.

- Manejo y resultados. Los LHRHa son los más usados y se administran de forma parenteral (im o sc según principio activo), generalmente cada tres meses (si bien existen disponibles en preparados mensuales), en administraciones "*depot*". Inicialmente producen un aumento de los síntomas al estimular la hipófisis, lo que genera un aumento de la producción de LH y el estímulo de los testículos para producir más testosterona, pero tras 2-3 semanas de utilización los niveles de testosterona caen a niveles de castración. Por ello, al comienzo se utilizan de forma conjunta con antiandrógenos, para evitar la agudización de los síntomas, fundamentalmente en pacientes metastáticos.

Su eficacia y los efectos adversos son similares a la castración. La gose-

relina, la buserelina, triptorelina y la leuprorelina suelen ser los agonistas más usados. Existen 10 trabajos aleatorizados comparando sus efectos con la castración quirúrgica y publicados en un metaanálisis,³ evidenciándose resultados comparables en supervivencia y tiempo a la progresión. La goserelina ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de enfermedad y la global en pacientes con cáncer localmente avanzado no metastático cuando se administra de forma conjunta con radioterapia^{2,3} y en pacientes con ganglios positivos después de una prostatectomía radical.

Antagonistas de la GNRH

El abarelix tiene la ventaja frente a los agonistas de inhibir rápidamente la producción de LH y producir niveles de castración en pocos días, inhibiendo directamente los receptores de GnRH. Su inconveniente es un 3.7% de incidencia de anafilaxia. Estaría indicado en pacientes con cáncer de próstata metastático muy sintomáticos: dolor importante, compresión medular o retención urinaria.

Estrógenos

- **Estrógenos.** Actúan por diversos mecanismos: la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario, la inhibición de la producción de testosterona en los testículos y las suprarrenales y por citotoxicidad directa. Utilizados de forma oral producen efectos secundarios a nivel cardiovascular y tromboembólicos, lo que ha motivado que en la actualidad su empleo esté relegado a segundas-terceras líneas y en casos excepcionales. Sin embargo, utilizados de forma parenteral es posible evitar la circulación portal y la producción a nivel hepática de varios factores de coagulación⁴.

Entre ellos se encuentran el dietilestilbestrol (DES), el estradiol transdérmico y los estrógenos conjugados. El DES (3 mg/día) en diversos estudios muestra un descenso del PSA de más del 50% en el 21-86% de los pacientes tras una o dos semanas de tratamiento pero con un riesgo de tromboembolismo del 5-18%, por lo que su uso ha descendido de forma significativa. El estradiol transdérmico muestra una disminución del PSA de más del 50% en el 12.5% de los casos, con una duración media de 12 meses, lo que es menor que con el DES pero sin complicaciones tromboembólicas. Los estrógenos conjugados utilizados a altas dosis (1.25 mg cada 8 horas) administrados con bajas dosis de warfarina (1 mg diario), han demostrado un descenso del PSA de más del 50% en el 32%

de los pacientes por lo que constituyen una alternativa en la segunda línea de tratamiento hormonal.

- **La estramustina** es una mostaza conjugada con un estrógeno que se usa generalmente en tumores hormonoresistentes asociada a otros agentes como los alcaloides de la vinca, los taxanos y el etopósido.

- **Antiestrógenos.** Se ha publicado la presencia de receptores de estrógenos en las células de cáncer de próstata y en el estroma de los tejidos privados de andrógenos, lo cual podría suponer la posibilidad de crecimiento tumoral en estas condiciones. Por ello, se han investigado y encontrado respuestas a tamoxifeno en pacientes con tumores andrógeno-independientes o refractarios.

B. ANTIANDRÓGENOS

Existen dos tipos de antiandrógenos, los esteroideos como el acetato de ciproterona y los no esteroideos como la flutamida, la bicalutamida y la nilutamida que actúan bloqueando los RA. Los más utilizados, los no esteroideos, se emplean para prevenir el efecto "*flare*" inicial de los agonistas LHRH o en monoterapia.

- **La bicalutamida como monoterapia** a dosis de 150 mg/día es un tratamiento con un buen perfil de tolerancia que permite al paciente una buena calidad de vida al afectar menos que los análogos la densidad mineral ósea y producir menos fatiga. En pacientes con cáncer localmente avanzado no metastásico, ha mostrado una mejoría en supervivencia libre de enfermedad cuando se utiliza de forma conjunta con la radioterapia radical, comparada con la radioterapia exclusiva, pero sin claro beneficio en supervivencia global⁵⁻⁷. La posible razón para este hecho no está claramente identificada, pero puede que en este grupo de pacientes se incrementen las muertes por causas cardiovasculares. En pacientes con cáncer metastásico los datos disponibles⁸ indican que la bicalutamida en monoterapia es inferior a la castración con una diferencia en la supervivencia en pacientes metastásicos de 6 semanas. A altas dosis (150-200 mg al día) se ha visto en un ensayo fase II⁹ que produce una respuesta de PSA mayor del 50% en el 20-25% de los pacientes que progresaron con el tratamiento previo, curiosamente, los pacientes que respondían habían sido tratados previamente con un tratamiento combinado que incluía flutamida lo que parecería indicar que no existe clara resistencia cruzada entre ambos AA.

- **La nilutamida** también es potencialmente un tratamiento eficaz en

segunda línea, especialmente en pacientes que no han sido tratados previamente con bicalutamida, con respuestas del PSA mayores del 50% en un 40% de los pacientes, con una mediana de tiempo de progresión de 4.4 meses. Su principal inconveniente es la toxicidad asociada. En general, la nilutamida tiene una incidencia mayor de efectos adversos que los otros AA, asociándose además con neumonitis intersticial, alteraciones en la visión nocturna e intolerancia al alcohol.

- La **flutamida** que tradicionalmente se ha empleado como parte del tratamiento combinado inicial, puede conseguir respuestas en segunda línea tras progresión de un bloqueo que haya utilizado bicalutamida en primer lugar, con disminución del PSA $\geq 50\%$ en el 22% de los pacientes y con una duración de la respuesta de aproximadamente 6 meses¹⁰. Un fenómeno observado inicialmente con la flutamida, como es la respuesta a la retirada del fármaco en pacientes que han progresado tras un bloqueo completo, se ha observado con posterioridad en el resto de los AA y con otros tratamientos hormonales que actúan sobre los receptores de andrógenos como los estrógenos, los progestágenos y los glucocorticoides.

C. PROGESTÁGENOS

El mecanismo por el que inhiben el crecimiento tumoral no es del todo conocido. Pueden actuar a nivel hipofisario suprimiendo las gonadotropinas, bloqueando la unión de la dihidrotestosterona en el receptor e inhibiendo la secreción de hormonas suprarrenales, incluso se ha barajado un efecto citotóxico directo. En este grupo se encuentran el acetato de megestrol y el acetato de medroxiprogesterona, con respuestas del PSA en pacientes con tumores que han fracasado con otros tratamientos del 10-15%. En la actualidad su empleo se reserva a) en tratamiento de enfermedad metastásica, en terapias de tercera línea, una vez agotados los análogos y maniobras con AA, b) manejo de potenciales efectos secundarios del tratamiento y c) tratamiento de la caquexia tumoral.

D. INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE ADRÓGENOS SUPRARRENALES

Los inhibidores de la aromatasa inhiben la formación de estrógenos a partir de la androstendiona. También pueden inhibir enzimas que intervienen en la biosíntesis de estrógenos, andrógenos, mineralocorticoids y glucocorticoides en glándulas suprarrenales.

Tanto el Ketoconazol (200-400 mg/cada 8 horas), como la aminoglu-

timida (250 mg/3 veces al día durante 3 semanas seguido posteriormente de 4 veces al día) actúan eliminando la producción de andrógenos de las suprarrenales, lo que supone un 10% de los andrógenos circulantes. Bajan las cifras de testosterona a niveles de castración en 24 horas, por lo que si bien no se emplean normalmente en primera línea, en casos de urgencia como compresión medular pueden utilizarse. Aunque se ha publicado una mejoría sintomática y disminuciones en los niveles de PSA $\geq 50\%$ en un importante número de pacientes que han progresado con un tratamiento previo, en la práctica habitual estos datos parecen sobrevalorados. Ambos agentes suelen administrarse conjuntamente con hidrocortisona (Hidroaltesona: 30-40 mg al día) para evitar el riesgo de fracaso adrenal agudo.

También se han utilizado diversos tipos de corticoides utilizados de forma exclusiva como la prednisona (10-20 mg/día), hidrocortisona (30-40 mg/día) y la dexametasona a dosis bajas sin poder establecer cual es el más eficaz ni la dosis más efectiva. La duración de la mejoría suele ser corta, con una media de 4 meses.

Otros Fármacos

- **Mifepristone:** Bloquea los receptores de progesterona y es también un potente antagonista del receptor de andrógenos.¹¹ In vitro, ha demostrado mayor afinidad por el receptor androgénico que la bicalutamida por lo que se está llevando a cabo un estudio fase III en pacientes con pacientes considerados andrógeno-independientes.

- **Calcitriol:** Es el principal metabolito de la vitamina D y se ha visto que tiene una elevada actividad antitumoral en modelos preclínicos, inhibiendo la proliferación, induciendo la apoptosis, aumentando la diferenciación celular y disminuyendo la capacidad invasiva y la angiogénesis. Actúa de forma sinérgica y/o aditiva con el ketoconazol y con agentes antineoplásicos como el docetaxel, con descensos del PSA mayores del 50% en el 81% de los casos.

- **Liarozole:** Análogo del Ketoconazol que ha confirmado inhibir el crecimiento celular "in vitro". Dosis de 300 mg cada 12 horas han mostrado en pacientes con cáncer metastático que han fracasado a una primera línea hormonal, respuestas del 20%, con mejoría sintomática y de la calidad de vida.

Modalidades de empleo de tratamiento hormonal

A. BLOQUEO ANDROGÉNICO MÁXIMO (BAM) VS MONOTERAPIA

Tanto la orquiectomía bilateral como la castración farmacológica con LHRHa representan el *gold standard* del tratamiento hormonal de primera línea. El DES como monoterapia ha sido abandonado por su toxicidad asociada. La monoterapia con AA puede ser discutida con el paciente como alternativa a la castración en casos seleccionados en los que se desee preservar función sexual o en casos de predecible intolerancia a los análogos, en cuyo caso se emplearían AA no esteroideos.

El BAM se basa en la combinación de los LHRHa con AAs, con lo que se pretende suprimir la producción testicular de testosterona y bloquear la acción de los andrógenos suprarrenales. Aunque existen bases biológicas que hacen suponer que el tratamiento combinado debería obtener mejores resultados, los estudios clínicos han mostrado resultados variables. Resultados procedentes de 3 revisiones sistemáticas de la bibliografía, un gran ensayo aleatorios y un modelo Markov de análisis de decisión, indican que el BAM o terapia combinada aporta un beneficio significativo en supervivencia del 2.9%, aunque cuestionable, en comparación con orquiectomía o monoterapia con LHRHa¹². Este beneficio queda limitado a pacientes tratados con AA no esteroideos y se aprecia a partir de los 5 años de seguimiento. Los efectos adversos gastrointestinales, hematológicos u oculares son peores con tratamiento combinado, y el coste económico mayor.

B. TRATAMIENTO INTERMITENTE

Su uso se basa en estudios experimentales y clínicos (tabla 2) ya que aún no existen resultados de estudios aleatorios prospectivos. La hipótesis es que este uso intermitente aumentaría el periodo de sensibilidad al tratamiento hormonal y por lo tanto prolongaría la supervivencia, pero ambas cuestiones permanecen sin resolver en este momento. Lo que si se ha visto es que controla el PSA de forma similar al tratamiento mantenido, con menores efectos secundarios y con un coste más bajo.

Tabla 2- Ensayos fase II con bloqueo intermitente.

Abreviaturas: RP: prostatectomía radical; AD: deprivación androgénica; NR: No reportado.

Autor	N	Tratamiento utilizado	Meses de tratamiento	Meses sin tratamiento	PSA para iniciar tio de nuevo (ng/mL)	Nºciclos AD
Akura	7	αLHRH	6-9	2-11	NR	4
Goldenberg	47	αLHRH+AA	PSA nadir+6	10	10-20	2
Higano	22	αLHRH+AA	9-12	6	Variable	3
Turin	20	αLHRH+AA	9	9	>3	2
Oliver	20	αLHRH+AA	3-48	9-42	Variable	2
Theyer	23	αLHRH+AA	9	7	Variable	1
Horwitz	16	αLHRH	9	8	Algun ? PSA	2
Bruchovsky	110	αLHRH+AA	5.5	9	>10	1
Crook	54	αLHRH+AA	9	8.8	10	5
Strum	52	αLHRH+AA	8	15.5	5	3
Grossfeld	61	αLHRH+/-AA	16	9	Variable	5
De La Taille	146	αLHRH+AA(60) AA(36)	8	10.1	>4 en PR >10 en el resto	1-8
Cury	39	αLHRH	8	20	>=10	1-4

Durante los periodos sin tratamiento los pacientes refieren menor astenia y recuperación de la libido aunque la mejoría en el resto de los síntomas como la pérdida de masa muscular, sofocos, anemia, ganancia de peso y alteraciones cognitivas es mínima. En los trabajos publicados varía la duración y los intervalos de tratamiento: intervalos fijos de 2 a 6 meses, tratamientos 2 ó 3 meses después de conseguir la máxima respuesta reiniciando el tratamiento a partir de niveles de PSA preestablecidos. Se ha observado que los pacientes tratados de esta manera con enfermedad localizada o por fracaso bioquímico, suelen tener mayores intervalos de tiempo sin tratamiento. También que la duración de los períodos sin tratamiento va siendo menor de forma progresiva hasta llegar al periodo de resistencia al mismo.

Existen en marcha cuatro estudios aleatorios Fase III que comparan el tratamiento continuo frente al bloqueo intermitente en distintas situaciones clínicas: Recaída de PSA tras prostatectomía radical (European EC507), recaída de PSA tras tratamiento radioterápico (NCIC PR7-SWOOG JPR7 y ensayo GICOR) y pacientes con cáncer de próstata metastático (SWOOG S9346, INT-0162, NCIC PR8). En la actualidad el uso de este bloqueo intermitente se considera experimental y debe realizarse dentro de un ensayo clínico, si bien existe alguna circunstancia donde podría utilizarse, sobre todo si el paciente lo solicita y siempre que

no existan metástasis viscerales o lesiones óseas que puedan provocar una compresión medular.

C. INMEDIATO VS DIFERIDO

Aunque tradicionalmente la deprivación androgénica se reservaba para los pacientes sintomáticos o con enfermedad metastásica, existe una tendencia reciente a iniciar el tratamiento hormonal de forma precoz, basándose en la cinética de progresión del PSA. Sin embargo los resultados son contradictorios. Existen algunos trabajos retrospectivos que sugieren que el bloqueo precoz puede ser beneficioso en pacientes seleccionados¹³ con un tiempo de duplicación de PSA menor o igual a un año o un Gleason de 7. En cambio, otros autores¹⁴ han publicado ausencia de beneficio significativo diferencia en la supervivencia a los 14 años de seguimiento con el bloqueo inmediato, en un ensayo aleatorio en pacientes con tumores localmente avanzados, con ganglios positivos o metastásicos.

El grupo urológico de la EORTC¹⁵ ha estudiado de forma prospectiva 985 pacientes con tumores localizados de próstata que no son susceptibles de tratamiento local comparando el bloqueo inmediato con el diferido hasta la aparición de enfermedad sintomática (EORTC 30891). La supervivencia global fue mayor en el grupo de bloqueo inmediato, sin embargo, la mortalidad debida al cáncer de próstata no se incrementó sustancialmente con el bloqueo diferido (29.0% vs. 26.2%) y concluye que es necesario identificar subgrupos de pacientes que se pueden beneficiar del bloqueo precoz.

Bibliografía

1. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V. y cols. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):566-77.
2. Bolla M, Collette L, Blank L, y cols. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360:103-8.
3. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, y cols. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1285-90.
4. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA.* 2005;294(2):238-44.
5. Hedlung PO, Henriksson P and the Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. Parenteral oestrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma. Effects on overall survival and cardiovascular mortality. *Urology* 2000; 55:328-333.
6. McLeod DG, Iversen P, See WA, y cols. Bicalutamide 150mg plus Standard care versus standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97:247-54.
7. Wirth MP, See Wa, McLeod DG, y cols. Casodex Early Prostate cancer Trialist' Group. Bicalutamide 150mg in addition to Standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median follow-up of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172:1865-70.
8. Iversen P, Johansson JE, Holding P, y cols. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early non metastatic prostate cancer; 5.3 years median follow-up from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004;172:1871-6.
9. Tyrrel CJ, Kaisary AV, Iversen P, y cols. A randomised comparison of "Casodex" (bicalutamide) 150mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447-56.
10. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, y cols. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group Study (SWOG 9235). *Urology* 2001; 58:53-58.

11. Nakabayashi M, Regan MM, Lifsey D, y cols. Efficacy of nilutamide as secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer. BJU Int 2005;96:783-786.
12. Miyake H, Hara I, Eto H. Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 2005; 96:791-795.
13. Song LN, Coglan M, Gelmann EP. Antiandrogen effects of mifepristone on coactivator and corepressor interactions with the androgen receptor. Mol Endocrinol 2004; 18:70-85.
14. D. Andrew Loblaw, David S. Mendelson, James A. Talcott, American Society of Clinical Oncology Recommendations for the Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer J Clin Oncol 2004;22:2927-2941
15. Moul JW, Wu H, Sun L, y cols. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2004; 171:1141-1147.
16. Studer UE, Sauri D, Hanselmann S, y cols. Inmmediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. J Clin Oncol 2004; 22:4109-4118.
17. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, y cols. Patients with asymptomatic prostate cancer T0-4, N0-2,M0 not suitable for local definitive treatment: do they need immediate androgen deprivation? Eur Urol 2005;4(3):p78, (abstract 303).

Efectos Secundarios de la Hormonoterapia

Debido a la mayor longevidad obtenida en pacientes con cáncer de próstata (CP), se hace necesario una monitorización más estrecha así como un enfoque preventivo adecuado de los potenciales efectos secundarios inherentes al tratamiento hormonal, entre otros, sofocos, fatigabilidad, pérdida de libido/impotencia, y en tratamientos algo más prolongados la desmineralización ósea, osteoporosis, anemia, obesidad y depresión (tabla 1)¹.

Una importante implicación de estos datos afecta la valoración de riesgo/beneficio del tratamiento hormonal del CP, ya que ha habido un incremento dramático en su empleo (muchas veces indiscriminado) durante los años noventa. De ahí la necesidad de basar nuestras decisiones según las guías de medicina basada en la evidencia, y de impulsar estudios controlados para definir indicaciones, duración y esquemas más adecuados de tratamiento.

Tabla 1- Incidencia de complicaciones del tratamiento supresor androgénico.

COMPLICACIÓN	INCIDENCIA GLOBAL*	FARMACOS IMPLICADOS [#]
Osteoporosis	1.4-2.6% por año	Análogos
Síndrome metabólico		
Obesidad-diminución masa muscular	¿frecuente?	
Anemia/diminución hemoglobina	10%	Análogos/ AA**
Sofocos	50-80%	Análogos
Disfunción sexual	50-100%	Análogos
Trastornos cognitivos	No determinada	
	40-70%	Estrógenos y AA
Ginecomastia	50%	BAC**
	13%	Análogos
	10%	Orquectomía
Otras:	Vello corporal Trastornos función tiroidea Hepáticas Gastrointestinales/diarrea Respiratorias	

*Variable según duración administración

Fármacos más probablemente implicados, no exclusivamente

**AA: AA; BAC: Bloqueo androgénico combinado

Osteoporosis-Pérdida de masa ósea

A. Bases Generales

Los estudios epidemiológicos muestran que los varones sufren un tercio de las fracturas de fémur y que la incidencia de fracturas vertebrales en este sexo es por lo menos la mitad de la descrita en las mujeres, con la salvedad de que la

mortalidad en el hombre por fracturas de cadera es superior que en la mujer. El abuso del alcohol, un tratamiento prolongado con glucocorticoides y el hipogonadismo contribuyen al 50% de los casos de osteoporosis en el varón. El tabaco, una dieta baja en calcio, deficiencia de vitamina D y una vida sedentaria son también factores de riesgo de osteoporosis.

La hormonoterapia por CP es la causa más importante de hipogonadismo masculino. La mayoría de los estudios han publicado un descenso en la densidad mineral de la cadera y cuerpos vertebrales de hasta un 2-3% por año durante períodos iniciales del tratamiento, incluso a pesar de la administración simultánea de suplementos de calcio y vitamina D.

B. Riesgo de fracturas asociados a la DA

Tres grandes estudios aleatorizados así como estudios retrospectivos han proporcionado evidencia convincente de que los agonistas de LHRH incrementan el riesgo de fracturas en pacientes con CP^{2,3,4,5}. La orquiektomía bilateral también se asocia con un incremento en el riesgo de fracturas. Además existen otros factores que pueden contribuir a este evento en estos pacientes, como el riesgo de caídas en pacientes con metástasis *per se* o por la debilidad asociada al tratamiento y enfermedad. La reducción en la masa muscular observada también tras tratamiento supresor, puede contribuir a aumentar el riesgo de fractura en estos pacientes.

C. Fisiopatología

La testosterona y el estradiol juegan un papel importante en la homeostasis esquelética en varones sanos. Tanto la testosterona como su metabolito aromatasa, el estradiol, caen rápidamente de forma significativa tras orquiektomía o la castración farmacológica. En estudios recientes, los pacientes con CP sometidos a DA aguda, tenían niveles séricos de estradiol un 47% más bajos que varones sanos, y un 31% más bajos que los pacientes con CP sin DA.

Este desequilibrio hormonal inducido, incrementa la renovación ósea en varones con CP: Los marcadores bioquímicos de actividad de los osteoclastos y osteoblastos aumentan progresivamente tras el tratamiento con análogos, alcanzando un *plateau* aproximadamente a los 6 meses. Este

aumento de la activación de osteoclastos puede estar mediado por hormonas paratiroides, sugiriendo una hipersensibilidad esquelética a hormonas paratiroides en estos pacientes.

D. Prevención y Tratamiento

La educación de los pacientes respecto a su estilo de vida (ejercicio habitual), hábitos no saludables (tabaco y alcohol), hábitos dietéticos (ingesta de calcio y vitamina D) han de priorizar nuestras recomendaciones.

- **Calcio y vitamina D.** Aunque en su momento se llegó a correlacionar el aporte suplementario de calcio con el riesgo de progresión del CP, en la actualidad no hay evidencia clínica de esta asociación. Es más, en la actualidad los suplementos de calcio (1.200-1.500 mg/día) y vitamina D son recomendaciones habituales ya que corrigen la hipovitaminosis D, disminuyen la hiperfunción paratiroides y el remodelado óseo. Sin embargo estas medidas dietéticas no son suficientes.

- **Bifosfonatos.** En varios ensayos aleatorizados (pero con pocos pacientes), se ha demostrado que en varones tratados con agonistas de LHRH, tanto el empleo de bifosfonatos: pamidronato o ácido zoledrónico (4 mg iv cada 3 meses), como los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (raloxifeno y toremifeno), no solo previenen la desmineralización ósea, sino que la incrementan (en cadera y columna) tabla 2.

Tabla 2- Resumen ensayos aleatorios sobre tratamiento preventivo de pérdida mineralización ósea.

AUTOR	N	TRATAMIENTO	RESULTADOS
Smith y cols	47	Pamidronato	↑ DMO cadera (2%) y vertebral (3.8%)
Diamond y cols	21	Pamidronato	↑ DMO cadera y vertebral (NP*)
Smith y cols	106	A. Zoledrónico	↑ DMO cadera (3.9%) y vertebral (7.3%)
Smith y cols	48	Raloxifeno	↑ DMO cadera (3.7%)
Steiner y cols	46	Toremifeno	↑ DMO* cadera y vertebral (NP)

*DMO: Densidad mineral ósea; NP: No publicado.

- **Estrógenos.** Aunque el tratamiento estrogénico puede prevenir la osteoporosis en los pacientes con CP tratados con agonistas, la información relativa a la seguridad y eficacia es muy limitada, y no se dispone de ensayos clínicos que estudien esta cuestión.

- **Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs).** El Raloxifeno es un SERM aprobado para prevenir y tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis ya que ha demostrado que previene la desmineraliza-

ción ósea precozmente y reduce el riesgo de fracturas vertebrales. En un ensayo en varones con CP no metastásico, el raloxifeno incrementó de forma significativa la mineralización ósea y disminuyó los marcadores bioquímicos de resorción ósea. El Toremifeno (60 mg/día) también ha demostrado un aumento significativo en la densidad mineral ósea así como una disminución de los sofocos.

- **AA.** La bicalutamida produce un aumento sérico en las concentraciones de estradiol. Por dicho motivo, la monoterapia con bicalutamida produce efectos beneficiosos sobre el hueso comparado con los análogos de LHRH, como se ha demostrado en dos ensayos aleatorizados.

- **Inhibidores del activador del receptor del factor nuclear kB (RANK).** En la actualidad se encuentra en investigación en el tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica, de la osteoporosis secundaria a tratamiento en CP y cáncer de mama, y en metástasis óseas.

Las recomendaciones actuales más unánimes son:

- 1) El asesoramiento de los pacientes respecto a su estilo de vida, (ejercicio, eliminar tabaco y alcohol), y hábitos dietéticos (ingesta de calcio y vitamina D).
- 2) La monitorización con densitometría ósea (postmenopáusica al inicio y posteriormente anual o bienal según riesgo), y el tratamiento con bifosfonatos en presencia de osteoporosis ($T\text{-score} > 2.5$).

Síndrome metabólico

A. Diagnóstico y Prevalencia: ¿Riesgo Cardiovascular?

El síndrome metabólico se define como la presencia de al menos 3 de los siguientes 5 criterios: hiperglucemia ($>110 \text{ mg/dl}$), hipertrigliceridemia ($>150 \text{ mg/dl}$), bajos niveles de HDL colesterol ($<40 \text{ mg/dl}$), aumento del perímetro en cintura superior a 102 cm, e hipertensión arterial⁶.

Recientemente se ha publicado una correlación significativa e independiente entre el hipogonadismo masculino y el desarrollo del síndrome metabólico. Estos resultados confirman observaciones previas que indican que en el hombre, los niveles bajos de testosterona se asocian con obesidad abdominal, con resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo II (DMII), con un perfil lipídico adverso e hipertensión^{7,8,9}.

La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con CP tratados con DA es de hasta un 55%. Sin embargo existen escasos trabajos que hayan investigado seriamente las alteraciones metabólicas secundarias a la DA en el CP. La evidencia disponible sugiere que el empleo de DA no aumenta de forma significativa el riesgo cardiovascular con independencia de que modifique el perfil lipídico^{10,11}. Pero son necesarios más estudios a largo plazo para determinar el momento de aparición del síndrome metabólico y el papel de la dieta, el ejercicio y los sensibilizadores de insulina en esta población.

B. Prevención de las disfunciones metabólicas

- Teniendo en cuenta las circunstancias especiales de estos pacientes, durante las fases iniciales del tratamiento hormonal sería conveniente realizar un consejo dietético personalizado, planteando un plan nutricional que incorpore un contenido calórico ajustado con una distribución de nutrientes con predominio de carbohidratos y proteínas de alto valor biológico y baja en grasas.
- La posibilidad de complementar el plan nutricional con la realización de actividad física de forma regular y supervisada es altamente deseable.
- Por último, el tratamiento farmacológico adecuado (fármacos insulín-sensibilizadores, antihipertensivos, hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios) deberá hacerse en base a un seguimiento clínico y analítico.

Anemia

La supresión hormonal, ya sea a través de la administración de AA no esteroideos o mediante castración quirúrgica o farmacológica, se asocia a una disminución de un 10% de los niveles de hemoglobina en los pacientes con CP^{12,13}. Dos años de DA pueden originar una disminución significativa en los niveles de hemoglobina, que en general no suelen tener implicaciones en la calidad de vida del paciente, si bien se ha descrito hasta un 10% de anemias sintomáticas (normocítica-normocrómica).

Este descenso habitualmente alcanza su punto nadir aproximadamente a los 16 meses de supresión androgénica y es reversible generalmente tras la retirada del tratamiento supresor. La recuperación de los niveles de hemoglobina depende de los niveles de testosterona que en más del 50% de los pacientes tardará más de un año en alcanzar la normalidad.

- **Tratamiento.** El conocimiento y la anticipación de este efecto adverso por parte del médico resulta esencial ya que minimizará las investigaciones buscan-

do otras etiologías de la anemia. Diversos estudios han mostrado que la administración de eritropoyetina es un tratamiento efectivo de la anemia mal tolerada en estos pacientes, consiguiendo hasta un 10% de aumento en los niveles de hemoglobina.

Sofocos

Los sofocos se encuentran entre los efectos secundarios más frecuentes de la DA. Están causados por una estimulación inadecuada de los centros termorreguladores del hipotálamo, lo que desencadena una vasodilatación periférica, rubor y sudoración. Sorprendentemente un estudio reciente mostró que hasta un tercio de varones no castrados con edades comprendidas entre los 55 y 75 años experimentaban sofocos, de los cuales un 15% eran mal tolerados¹⁴.

Aunque la incidencia real de sofocos tras DA en CP no está bien documentada, las cifras estimadas oscilan entre un 55% a 80%. Si bien no existen escalas validadas para este efecto adverso, cuando los sofocos son leves, el paciente puede ser consciente de los síntomas pero tolerarlos fácilmente. Los sofocos moderados pueden ocasionar malestar suficiente como para interferir con la actividad diaria. Los sofocos severos son incapacitantes para el trabajo o la actividad normal diaria. Estos sofocos tras tratamiento hormonal suelen aparecer a los 3 meses de iniciado el tratamiento y no necesariamente disminuyen a lo largo del mismo, pudiendo afectar la calidad de vida^{12,15}.

- Tratamiento. Existen numerosos tratamientos disponibles aunque existe una carencia importante de estudios aleatorizados que permitan establecer pautas estandarizadas:

1) El dietil-estil-bestrol (DES), así como otros estrógenos a dosis bajas (0.5-1mg/día) alivian de forma efectiva esta sintomatología, sin embargo se asocian con potencial toxicidad cardiovascular.

2) Los progestágenos (tanto el acetato de megestrol como la medroxiprogesterona) también son fármacos útiles, disminuyendo los sofocos en hasta un 85%. Sin embargo, se ha descrito aumento en los niveles de PSA incluso con dosis bajas de megestrol que parece reversible tras su retirada.

3) Así mismo el acetato de ciproterona resulta eficaz en alguna medida, en hasta un 80% de los casos.

4) Los antidepresivos pueden también aliviar los sofocos. Mientras que la venlafaxine (inhibidor no específico de la recaptación de serotonina y noradrenalina) se ha mostrado como fármaco útil en el alivio de los sofocos en pacientes con cáncer de mama, la sertralina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) parece efectiva en estudios de pacientes con CP bajo DA que estaban siendo tratados por depresión.

5) Si bien inicialmente se publicó que la clonidina podría ser beneficiosa en varones con sofocos, un estudio ulterior más estricto no ha demostrado su eficacia.

6) Otras alternativas menos convencionales como la acupuntura, los fitoestrógenos de la soja y la vitamina E están bajo investigación.

Disfunción Sexual

A. Disfunción eréctil y disminución de libido

Aunque un pequeño grupo de varones tratados con castración quirúrgica o farmacológica mantienen interés en las relaciones sexuales, la mayoría padecen de pérdida de libido. Las variaciones individuales no son muy conocidas y pueden estar relacionadas entre otros factores, con la edad, bienestar físico, o niveles de testosterona pretratamiento. El mantenimiento de la actividad sexual en algunos pacientes bajo DA es una indicación de que la libido no solo está influenciada por los niveles de testosterona. Por otro lado, la pérdida de libido *per se*, es un factor causal de ciertas formas de DE.

Si bien, la recuperación de los niveles séricos de testosterona es bien conocida tras tratamiento combinado con RT y DA corta (hasta un 88% de pacientes tratados con DA 3-6 meses recuperaron el nivel de testosterona normal a los 6-12 meses de interrumpido el tratamiento hormonal), existe una información muy limitada sobre los efectos del empleo de DA prolongada pero autolimitada. Estudios recientes¹⁶ muestran que los pacientes pueden recuperar niveles normales de testosterona tras DA prolongada, pero esta recuperación es lenta y una proporción significativa de varones no lo consigue. Sin embargo, aunque se recuperen los niveles hormonales, no ocurre así con la recuperación de la potencia y el deseo sexual, que se ha descrito ocurre solo en un 10% de estos pacientes.

B. Prevención y tratamiento.

Ya que se ha descrito fibrosis peneana como consecuencia tardía del tratamiento con DA y la ausencia de actividad sexual, se ha sugerido que el hecho de mantener erecciones durante la DA (mediante fármacos, p. ej.), incluso aunque exista una clara disminución de deseo sexual, puede a la larga beneficiar la función eréctil del paciente debido a un incremento en la oxigenación peneana, y la prevención de la fibrosis peneana.

Para aquellos pacientes que mantienen la libido, existen diversas opciones terapéuticas disponibles para tratar su DE. Es importante reseñar, que por el contrario, estas terapias pueden ser de escaso beneficio en pacientes sin libido.

- Inhibidores selectivos de la 5-fosfodiesterasa (PD5). El tratamiento farmacológico de la DE más difundido son los inhibidores orales de la PD5. Actúan farmacológicamente dentro del músculo liso del pene, facilitando la relajación, mediante la inhibición de la PD5, enzima esencial para la fisiología del GMPc en el músculo liso del pene. Los tres fármacos disponibles, sildenafil, tadalafil y vardenafil, tienen grandes semejanzas estructurales, y han demostrado ser seguros y eficaces. Se está estudiando en casos de prostatectomía radical, si el tratamiento precoz puede prevenir la disfunción eréctil vasculogénica al producir un incremento en la oxigenación peneana.
- Otras opciones que han de discutirse con el paciente incluye la terapia intracavernosa o intrauretral con alprostadil. En la actualidad, se emplean de forma segura inyecciones intracavernosas de agentes combinados con alprostadil (fentolamina, papaverina y alprostadil).
- Los instrumentos de vacío o las prótesis peneanas son otras alternativas en el caso de que los tratamientos anteriores no dieran resultado.

Trastornos cognitivos-depresión

La depresión es un trastorno común en varones con CP. La testosterona tiene diversos efectos neuropsicológicos en los varones, esencialmente en la función cognitiva, estado de humor y autoestima. Bajos niveles de testosterona se asocian con estados depresivos en varones mayores que parecen revertir con tratamiento sustitutivo hormonal (Mottet y coll).

La castración también se asocia con una disminución en las funciones cognitivas, incluyendo efectos negativos en la atención, la memoria oral,

capacidad espacial, función ejecutiva o lenguaje. Sin embargo, estos efectos no están claramente definidos, ya que la población que habitualmente recibe DA tiene otros factores potencialmente asociados a un mayor riesgo de trastornos cognitivos (edad avanzada, enfermedad vascular y otras comorbilidades)^{17,18}. Esto tiene una implicación a la hora de valorar estudios de DA y función cognitiva, ya que debido a que la edad promedia al diagnóstico es 70 años, estos pacientes son más vulnerables a potenciales efectos adversos en los diversos aspectos cognitivos. Estos trastornos se desarrollan precozmente como se demuestra en ensayos de neoadyuvancia (3 meses DA), y parecen reversibles tras finalizar el tratamiento en la mayoría de los casos, si bien en algunos casos solo parcialmente.

Sin embargo, hasta la fecha la evidencia no es muy consistente e incluso en algunas series es contradictoria.

Se ha descrito que el empleo de estrógenos puede reducir estos trastornos, aunque ha de sopesarse estos beneficios potenciales frente al elevado riesgo de eventos cardiovasculares derivados.

Ginecomastia / Mastodinia

A. Incidencia

Los cambios inducidos por el tratamiento hormonal en el balance endocrino, pueden alterar el cociente de estrógenos/andrógenos circulante originando entre otros efectos la ginecomastia. La incidencia de ginecomastia no está bien documentada y varía con el tipo de tratamiento: entre el 40-70% con estrógenos y AA, un 50% con bloqueo androgénico combinado, un 13-25% publicado con análogos de LHRH y un 10% con orquiectomía. Generalmente puede resolverse espontáneamente tras la interrupción del tratamiento durante el primer año, pero con duraciones más prolongadas tiende a ser permanente debido a la fibrosis e hialinización del tejido mamario. La ginecomastia puede asociarse con plenitud mamaria o mastodinia.

B. Prevención y tratamiento

Entre las opciones terapéuticas utilizadas de forma preventiva cabría citar la radioterapia mamaria, cirugía o los fármacos.

- La radioterapia externa a dosis bajas (sesión única de 10-12 Gy) se ha usado con eficacia para prevenir o minimizar la ginecomastia del tratamiento con DES o AA no esteroideos. Si bien la radioterapia es menos efectiva en tratar la gine-

comastia del tratamiento con DES o AA no esteroideos. Si bien la radioterapia es menos efectiva en tratar la ginecomastia una vez que está establecida (30% con 2 sesiones de 6 Gy), puede sin embargo aliviar la mastodinia asociada. Debido la ausencia de un preciso conocimiento sobre la fisiopatología de la ginecomastia en pacientes con CP tratados con manipulación hormonal, resulta difícil predecir que pacientes van a beneficiarse de radioterapia profiláctica.

- En cuanto al tratamiento quirúrgico, existen las opciones de mastectomía subcutánea o liposucción para aliviar la sintomatología.
- El tamoxifeno (20 mg/día) en curso corto ha mostrado ser útil también para reducir la incidencia de ginecomastia asociada a AA. Sin embargo, cabe la incertidumbre de que el tamoxifeno u otros antiestrógenos puedan interferir en el tratamiento antitumoral de otras hormonas, aunque estudios recientes parecen desmentirlo. Por el contrario, los inhibidores de la aromatasa que han sido empleados recientemente en el tratamiento de segunda/tercera línea hormonal en el CP, con resultados contradictorios^{20,21}.

Bibliografia

1. N. Mottet, T Prayer-Galetti, P Hammerer y cols. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU International* 2006;98:20-27.
2. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154 -64.
3. Smith M, Boyce S, Moyneur E, Duh M, Raut M, Brandman J. Risk of clinical fracture after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-9.
4. Morote J, Martínez E, Trilla E y cols. Osteoporosis during androgen deprivation: Influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol* 2003;44:661-665.
5. Matthew R. Smith. Treatment-Related Osteoporosis in Men with Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(6315s 20 Suppl).
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
7. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, y cols. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy.. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3979-83.
8. Shehzad Basaria, Denis C. Muller, Michael A. Carducci,y cols. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy *Cancer*. 2006 1;106(3):581-8.
9. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2285-90.
10. Overman M, Wang C, Detrano R et al. Cardiovascular risk and sub-clinical atherosclerosis in prostate cancer: Patient with and without androgen ablation. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl.): 4605.
11. Higano C. Side effects of androgen deprivation therapy: Monitoring and minimizing toxicity. *UROLOGY* 61 (Suppl 2A): 32-38, 2003.
12. Sarat Chander, Richard Choo, Cyril Danjoux, y cols. Effect of androgen suppression on hemoglobin in prostate Cancer patients undergoing salvage radiotherapy plus 2-year buserelin acetate for rising psa after surgery. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 62, No. 3, pp. 719-724, 2005.
13. Bogdanas J, Karamanolakis D, Milathianakis C, y cols. M. Combined androgen blockade-induced anemia in prostate cancer patients without bone involvement. *Anticancer Res*.

2003;23(2C):1757-62.

- 14.** Spetz AC, Zetterlund EL, Varenhorst E, Hammar M. Incidence and management of hot flashes in prostate cancer. *J Support Oncol* 2003; 1: 263-6.
- 15.** Nicolas Mottet, Tommaso Prayer-Galetti, Peter Hammerer, y cols. Optimizing Outcomes And Quality Of Life In The Hormonal Treatment Of Prostate Cancer. *Br J Urol Int* 2006;98:20-27.
- 16.** Derek R. Wilke, Chris Parker, Adam Andonowski, y cols. Testosterone And Erectile Function Recovery After Radiotherapy And Long-Term Androgen Deprivation With Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists. *Br J Urol Int* 2006;97:963-968.
- 17.** F. Joly, S. Alibhai, J. Galica, y cols. Impact Of Androgen Deprivation Therapy On Physical And Cognitive Function, As Well As Quality Of Life Of Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Urology* 2006; 176, 2443-2447.
- 18.** Shabbir M.H. Alibhai, Sven Gogov a, y cols. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60: 201-215.
- 19.** Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL, y cols. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:476-83.
- 20.** Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, y cols. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):808-15.
- 21.** Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, y cols. Tamoxifen as Prophylaxis for Prevention of Gynaecomastia and Breast Pain Associated with Bicalutamide 150mg Monotherapy in Patients with Prostate Cancer: A Randomised, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Eur Urol.* 2007 Jan 16.

capítulo 20

Bases de Utilización de HT. Indicaciones y Contraindicaciones

Ana Mañas Rueda - Isabel Rodríguez Rodríguez - Ana Escribano Uzcudúm
Servicio de Oncología Radioterápica
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ - MADRID

CONTENIDO

- Indicaciones del tratamiento hormonal en : • enfermedad localizada
- enfermedad localmente avanzada • en la recaída bioquímica tras tratamiento local • segunda línea • enfermedad metastásica

FUNDAMENTOS PARA SU UTILIZACIÓN

La dependencia hormonal de la próstata fue descrita por primera vez en el año 1895 por White; presentó la observación inicial sobre la castración en el tratamiento de la enfermedad prostática, en pacientes con obstrucción urinaria secundaria a una hipertrofia prostática benigna (HPB). En 1941, Huggins y Hodges demostraron el efecto favorable de la castración quirúrgica y la administración de estrógenos en el cáncer de próstata metastásico, mostrando por primera vez la dependencia androgénica del adenocarcinoma de próstata; posteriormente Walsh en 1975 fue quien resumió el mecanismo de acción de los andrógenos sobre el crecimiento prostático.

El crecimiento y la función de la próstata están regulados por los andrógenos. La secreción de testosterona es esencial para el crecimiento y perpetuación de las células tumorales. En el ser humano, la síntesis de andrógenos empieza con la conversión de la 17-hidroxil-progesterona en dehidroepiandrosterona (DHEA). La DHEA puede dar lugar entonces a DHEA-sulfato (DHEAs) o androstenodiona y posteriormente a testosterona. Esta vía puede completarse en los testículos pero además, las glándulas suprarrenales producen DHEA, DHEAs y androstenodiona.

La próstata junto con otros tejidos tienen las enzimas necesarias para seguir esta vía hasta llegar a la molécula final que es la dihidrotestosterona (DHT); esta molécula es captada por la próstata y se une a un receptor específico; este complejo activa el ARN mensajero y la síntesis de proteínas y su efecto es importante para mantener el epitelio prostático normal y también influye en el crecimiento tumoral. El 95% de los andrógenos son producidos por los testículos y el 5% restante por las glándulas suprarrenales. La producción de andrógenos por las células de Leydig en los testículos y en las células suprarrenales está regulada por el eje hipotálamo-hipofisiario.

La hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) también llamada hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) desde el hipotálamo estimula la secreción hipofisiaria (hipófisis anterior) de hormona luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH) que a su vez estimulan las células de Leyding y Sertoli necesarias para la producción de testosterona y la espermatogénesis. Dentro de la próstata la testosterona se convierte por la enzima 5 alfa-reductasa en dihidrotestosterona, 10 veces más potente que la testosterona. A nivel de la corteza suprarrenal se sintetiza la androstendiona y la hidroxiandrostendiona bajo el estímulo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Con la edad disminuyen los niveles de testosterona y se elevan los de estradiol que junto con otros estrógenos son potentes inhibidores de la liberación de LH.

El objetivo de la terapia hormonal es alcanzar niveles bajos de testosterona, llegando a niveles de castración. Si se utiliza la orquiektomía bilateral como referencia, sería deseable obtener un nivel de testosterona <20 ng/dl y mantener estos niveles bajos el mayor tiempo posible. La privación androgénica produce a nivel prostático la muerte por apoptosis (muerte celular programada) de las células andrógeno-dependientes, células secretoras de PSA, llevando a una involución de la próstata por pérdida del compartimento epitelial. Otras hormonas hipofisiarias como la prolactina, la GH y la ACTH también actúan sobre el epitelio prostático.

La privación androgénica se puede alcanzar al suprimir la secreción testicular de andrógenos por medio de castración quirúrgica o médica. Otro método para conseguirlo es a través de la inhibición de los andrógenos circulantes mediante antiandrógenos que se unen a los receptores androgénicos. Estas dos modalidades pueden unirse para conseguir el bloqueo androgénico completo o total.

Por tanto, hay 3 formas de reducir la testosterona: la primera inhibiendo la liberación de hormona luteinizante hipofisiaria (LH); el agonista de la hormona LH (agonistas LHRH) interfiere en el eje hipotálamo-hipófiso-testicular; estos agonistas causan inicialmente (2-3 días) un aumento de la producción de LH y por tanto de la producción de testosterona, pero al cabo de 3-5 días la producción de ambas disminuye hasta niveles de castración en aproximadamente 3 a 4 semanas. El segundo mecanis-

mo se basa en el bloqueo de los efectos de los andrógenos a nivel de órganos diana, inhibiendo la fijación de DHT al receptor; existen antiandrógenos esteroides y no esteroides y el tercer mecanismo consiste en la inhibición de la génesis esteroidea.

Indicaciones del Tratamiento Hormonal en Enfermedad Localizada

Se ha utilizado como terapia neoadyuvante y/o adyuvante a la prostatectomía o a la radioterapia (RT). Uno de los efectos de la HT neoadyuvante es la muerte celular por apoptosis que se produce tanto en las células tumorales como en las normales produciendo una disminución del volumen prostático y tumoral. Varios estudios prospectivos aleatorios han demostrado una disminución en los márgenes quirúrgicos con neoadyuvancia, sin beneficio en supervivencia libre de fracaso bioquímico ni en la supervivencia global^{1,2,3}. En caso del tratamiento RT, se obtiene una disminución del volumen prostático en un 20-30%, logrando una disminución de la toxicidad a nivel de órganos sanos circundantes⁴.

Estudios comparando RT exclusiva frente a RT + HT han mostrado un beneficio en la supervivencia libre de fracaso bioquímico en los pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo y también en los de riesgo intermedio pero no en los de bajo riesgo⁵. La duración óptima de la HT es controvertida, pacientes con riesgo intermedio parecen beneficiarse con HT neoadyuvante y concomitante con RT durante un periodo de 4-6 meses⁶, pacientes de alto riesgo deberían recibir HT neoadyuvante y concurrente con RT y continuar con HT adyuvante durante un período de 2 años aproximadamente⁷.

Actualmente hay varios estudios en marcha que intentan determinar el beneficio de la HT con escalada de dosis de RT en estadios precoces de la enfermedad asociando esquemas de HT menos tóxicos, un estudio canadiense compara RT sola frente a RT más bicalutamida neoadyuvante y concurrente en pacientes de riesgo intermedio, esperando obtener beneficio en cuanto a calidad de vida y la libido, aunque con un perfil mayor de toxicidad.

La tendencia actual en los pacientes con enfermedad localizada y que rechazan el tratamiento local con cirugía o RT, es utilizar la HT en forma precoz. Aunque los estudios retrospectivos sugieren un modesto beneficio no se ha realizado ningún estudio prospectivo; un estudio escandinavo que incluía 1218 pacientes, mostró una disminución en la supervivencia en los pacientes tratados con bicalutamida (150 mg) versus placebo⁸. Por tanto la monoterapia con antiandrógenos no está indicada como terapia de primera línea en los pacientes con bajo riesgo.

RESUMEN

Tratamiento hormonal previo a la prostatectomía: no ha mostrado beneficio.
 Tratamiento hormonal previo a la radioterapia en bajo riesgo: en casos seleccionados permite disminuir el volumen blanco de tratamiento, escalar dosis, reducir toxicidad con beneficio en términos de control local.
 Tratamiento hormonal en pacientes de riesgo intermedio y alto: mayor beneficio que RT exclusiva.

Indicaciones del Tratamiento Hormonal en Enfermedad Localmente Avanzada

Se considera la enfermedad localmente avanzada cuando se extiende más allá de la cápsula (T3a) o hay afectación de vesículas seminales (T3b).

El tratamiento estándar de la enfermedad localmente avanzada es el tratamiento radioterápico asociado a hormonoterapia, esta última en forma neoadyuvante, concurrente o adyuvante. Varios estudios aleatorios llevados a cabo por la RTOG y EORTC han mostrado un beneficio en el control local, la supervivencia libre de recaída bioquímica y supervivencia global al asociar la hormonoterapia al tratamiento radioterápico^{9,10,11,12,13}. No está clara la duración óptima del tratamiento hormonoterápico. El ensayo RTOG 92-02¹² mostró un beneficio en la supervivencia libre de recaída bioquímica y en el control local con bloqueo hormonal largo (24 meses) cuando se comparó con bloqueo hormonal corto (4 meses); el mayor beneficio se demostró en los pacientes con Gleason 8-10, PSA >15 y ganglios positivos. La hormonoterapia se inicia 2 meses antes

del tratamiento radioterápico continuando durante el mismo y finalizando 2 años después.

Dos estudios prospectivos que han comparado bicalutamida (150 mg/día) con castración médica o quirúrgica en enfermedad avanzada o metastásica muestran que los pacientes con PSA >400 ng/ml y enfermedad metastásica se benefician más de la castración que de la bicalutamida sin mostrar diferencias en los pacientes M0^{14,15}. Por tanto aunque en este momento los antiandrógenos deben considerarse inferiores a la castración, la bicalutamida a altas dosis ha emergido como alternativa a la castración en pacientes con enfermedad localmente avanzada y sin metástasis a distancia y que quieren conservar la potencia sexual.

RESUMEN

Tratamiento hormonal + RT en T3-T4: mayor beneficio que RT exclusiva.

Tratamiento hormonal inmediato en pacientes con ganglios positivos.

Tipo de tratamiento: castración (monoterapia), nivel de eficacia equivalente entre orquiectomía, análogos LHRH y estrógenos (nivel de evidencia 1b).

Indicaciones del Tratamiento Hormonal en la Recaída Bioquímica tras Tratamiento Local

En caso de recaída bioquímica después del tratamiento local (prostatectomía o RT), numerosos ensayos han comparado la HT precoz o tardía. Un estudio retrospectivo que comparaba pacientes con PSA > 0,2 ng/ml después de prostatectomía a recibir HT inmediata o diferida al momento de metástasis óseas, mostró un beneficio en el tiempo de aparición de metástasis con el tratamiento precoz en aquellos pacientes con Gleason > 7 o con un tiempo de duplicación de PSA < 12 meses.

Otra modalidad de HTI es la terapia intermitente con la finalidad de preservar la función sexual, disminuir la toxicidad debida al tratamiento hormonal, pero su potencial beneficio aún no ha sido demostrado en estudios aleatorios. Si bien, el tratamiento hormonal ha demostrado

beneficio en pacientes con enfermedad localmente avanzada o ganglios positivos, no existen estudios que demuestren beneficio en la recidiva bioquímica.

RESUMEN

La tendencia actual es no recomendar de forma sistemática tratamiento hormonal.

Indicaciones de Tratamiento Hormonal en Enfermedad Metastásica

El término cáncer de próstata hormonorrefractario se refiere a los pacientes que progresan a pesar de tratamiento hormonal y mantienen niveles bajos de testosterona. La mayoría de pacientes que en un principio responden a HT suelen evolucionar a una progresión de la enfermedad en un tiempo medio de 18-24 meses. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que son andrógeno-independiente y que progresan a pesar de un ambiente de castración pero pueden responder a otro tipo de hormonoterapia como son los imidazoles (ketoconazol) y corticoides (prednisolina o dexametasona).

En 1993 se describió por primera vez un efecto positivo (disminución PSA, mejoría de los síntomas) con la retirada del antiandrógeno en pacientes con bloqueo androgénico completo (BAC). El efecto llamado síndrome de abstinencia hormonal es más rápido con la retirada de la flutamida debido a su corta vida media. La tasa de respuestas descritas son del 20-60%, pero la duración de la misma es habitualmente corta (4-6 meses). Los mecanismos responsables de las respuestas a la retirada del fármaco continúan siendo objeto de intensas investigaciones. No se dispone de ensayos aleatorizados que demuestren beneficio.

RESUMEN

No se dispone de evidencia sobre el beneficio, se recomienda pautar este tratamiento antes de proceder a prescribir tratamiento quimioterápico.

Indicaciones de Tratamiento Hormonal en Enfermedad Metastásica

El principal tratamiento es la deprivación androgénica con tasas de respuesta antiálgica en metástasis óseas del 80-90% y un aumento, aunque modesto, de la supervivencia; la mayoría de los pacientes que responden inicialmente, progresan entre 18 y 24 meses con una supervivencia media de 24 a 30 meses; la duración de la respuesta depende en gran medida de la presencia o ausencia de metástasis óseas demostradas.

La supervivencia media global en el paciente metastático es de 28 a 53 meses; sólo el 7% de los pacientes sometidos a HT permanecen vivos a 10 años.

Hormonorrefractarios se consideran aquellos pacientes que progresan durante el tratamiento hormonal con niveles de testosterona de castración ($< 50\text{ng/ml}$); si bien en este grupo algunos pacientes responderán a una segunda manipulación hormonal. Debido a esta heterogeneidad, que además incluye otros factores como: niveles de LDH, PSA, hemoglobina, fosfatasa alcalina, Gleason, performance status, afectación visceral se han identificado 4 grupos de riesgo con supervivencias que van de los 8.8 a 22.8 meses. El óptimo método para iniciar la deprivación androgénica, no está establecido, el debate continúa entre el BAC y la monoterapia con estudios a favor de uno u otro.

En pacientes hormonorrefractarios: se puede utilizar una segunda línea hormonal con tasas de respuestas del 20-60%, en pacientes que estaban recibiendo BAC, la conducta es discontinuar el antiandrógeno; si el paciente estaba recibiendo solo análogos LHRH se agregarán antiandrógenos; la duración de la respuesta suele ser de 4 a 6 meses. También se pueden utilizar otros antiandrógenos, ya que hay evidencia de una resistencia cruzada incompleta. Ketoconazol y aminoglutetimida se utilizan para: náuseas y vómitos, rash cutáneo, astenia y disnea. Con corticoides la duración de las respuestas son menores a 6 meses. La quimioterapia (docetaxel + prednisona) estaría recomendada tras el fracaso de la segunda línea hormonal con tasas de respuesta del 20% y una supervivencia media de 20 meses.

Tabla 1- Contraindicaciones según el tratamiento

TRATAMIENTO	CONTRAINDICACIONES
Orquiektomía bilateral	Problemas psicológicos, rechazo por parte del paciente
Estrógenos	Enfermedad cardiovascular
Agonistas LHRH	Pacientes con enfermedad metastásica y alto riesgo del fenómeno "flare up"
Antiandrógenos	Contraindicado como terapia de primera línea en enfermedad localizada y también contraindicada en disfunción hepática

Bibliografia

1. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, y col. *Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results.* "J Urol" 2002; 167:112.
2. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, y col. *4-year follow-up results of a european prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-T3N0M0 prostate cancer.* Eur "Urol" 2000; 38:706.
3. Klotz LH, Goldemberg SL, Jewett MA, y col. *Long-term follow-up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy.* "J Urol" 2003; 170:791.
4. Forman JD, Kumar R, Haas G, y col. *Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: effects on the volume of normal tissue irradiation.* "Cancer Invest" 1995; 13:8.
5. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, y col. *Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer.* JAMA 2000; 284: 1280-1283.
6. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, y col. *6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial.* JAMA 2004; 292: 821-827.
7. Andrew K, Lee y col. *Radiation Therapy combined with hormona therapy for prostate cancer.* "Semin radiat oncolo" 2006; 16: 20-28.
8. Iversen, P, Johansson, JE, Lodding; P y col. *Bicalutamide (150mg) veruss placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median follow-up from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study N6.* "J Urol" 2004;172:1871-1876.
9. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, y col. *Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2005; 61: 1285-1290.
10. Bolla M, Collette L, Blank L, y col. *Lomg-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomized trial.* "Lancet" 2002; 360: 103-106.
11. Pilepich MV, Winter K, John MJ, y col. *Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate.* "Int J radiat Oncol Biol Phys" 2001; 50 : 1243-1252.

- 12.** Hanks GE, Pajak TE, Porter A, y col. *Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02.* “J Clin Oncol” 2003; 21: 3972-3978.
- 13.** Roach M, DeSilvio M, Lawton C, y col. *Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413.* “J Clin Oncol” 2000; 21: 1904-1911.
- 14.** Kaisary AV, Iversen P, Tyrrel CJ, Carroll O, Morris T. *Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer?* “Prost Cancer Prost Dis” 1999; 4:196-203.
- 15.** Iversen P, Tyrrel CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Carroll K, Gotting-Smith K, Blackledge GR. *Casodex 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer: results from two multicentre randomized trials at a median follow-up of 4 years.* “Urology” 1998; 5: 389-396.

capítulo 21

Indicaciones de la Asociación Hormonoterapia-Radioterapia

Dr. Ismael Herruzo Cabrera
Servicio de Oncología Radioterápica
HOSPITAL UNIVERSITARIO CARLOS HAYA - MÁLAGA

CONTENIDO

Introducción • Indicaciones de tratamiento con hormonoterapia
y radioterapia

El cáncer de próstata se ha colocado en el tercer lugar, en España, en los últimos años, como causa de muerte en hombres, por detrás de los tumores de pulmón y de los colorrectales, con su mayor impacto, el 90% de los casos, en el subgrupo de 65 años pero occasionando la muerte a una edad superior a los 75. En el año 2000, se produjeron en España 5.448 defunciones por éste tumor, correspondiendo a una tasa estandarizada, por edad, de 22,9 defunciones por 100.000 habitantes. En España, la tasa ajustada de incidencia estimada para 1998 es de 45 casos por 100.000 habitantes, que respecto a la media de la Unión Europea, supone una tasa de incidencia y mortalidad que se encuentran entre las más bajas junto a Italia y Grecia. La supervivencia relativa a los 5 años estimada para España es de un 65%, similar a la europea (66%)¹.

La justificación para el tratamiento hormonal con deprivación androgénica en el cáncer de próstata se basa en su capacidad de promover cambios involutivos en las células neoplásicas y reducir el volumen prostático. Además parece mostrar un beneficio en el control local y administrado en curso largo pueden impactar en la supervivencia global².

Indicaciones de Tratamiento con Hormonoterapia y Radioterapia

Analizaremos el papel del tratamiento hormonal, junto con RT en el cáncer de próstata localizado y avanzado y posteriormente comentaremos los estudios y tendencias futuras estadios iniciales. En la parte final del capítulo analizaremos el papel del bloqueo intermitente con deprivación androgénica.

I) TRATAMIENTO CON BLOQUEO HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO, PRECOZ:

D'Amico y col.³, publican un estudio retrospectivo de tratamiento con radioterapia conformada 3D (70-72,4 Gy) con o sin 6 meses de bloqueo androgénico total, iniciado 2 meses antes de la irradiación de pacientes con cáncer de próstata localizado, encontrado beneficio en la supervivencia libre de recaída bioquímica, medida con el PSA, a 5 años, en el grupo de riesgo intermedio (T2b o Gleason 7 o PSA 10.1-20 ng/mL) del 88% frente al 62% si se usó RT aislada ($p = 0.003$). En el grupo de riesgo alto (T2c o Gleason 8-10 o PSA >20 ng/mL) fue del 68% y 43% respectivamente ($p = 0.02$). No hubo beneficio en el grupo de pacientes de bajo riesgo (T1c-2a, Gleason<6, y PSA<10), con supervivencia del 92 y 84% respectivamente, $p = 0.13$.

Los resultados de este estudio fueron la base del ensayo de D'Amico⁴ que aleatorizó 206 pacientes a recibir RT, consistente en administra 45 Gy a próstata + vesículas seminales + 1,5 cm de margen, seguido de sobreimpresión a la próstata + 1,5 cm de margen hasta 70 Gy en el isocentro, con o sin bloqueo androgénico completo (goselerina/leuprolida y flutamida) iniciado 2 meses antes de comenzar la RT, 2 meses durante la RT y 2 meses después de la RT (6 meses en total). No se usaron campos pélvicos e incluía pacientes T1b-T2b con PSA entre 10,1 a 40 ng/ml o con valor de Gleason de 7. 24% de los pacientes tenía un Gleason <6 y PSA 10-20 y aproximadamente 15% de los pacientes tenían un Gleason 8-10.

Se incluyeron pacientes de bajo riesgo, si en RMN mostraban enfermedad T3 (enfermedad extracapsular o invasión de vesículas). Se excluyeron pacientes con tumor T3 palpable o ganglios positivos, en las pruebas de imagen. Con un seguimiento medio de 4,5 años ya mostró un benefi-

cio a favor del tratamiento combinado (supervivencia libre de tratamiento de rescate con HT de 82% vs 57%, p=0,002; mortalidad cáncer-específica del 0% vs 5%, p=0,02 y supervivencia global del 88% vs 78%, p=0,04). Así, este ensayo sentó las bases del tratamiento hormonal en curso corto (6 meses) y menor de 2 años en algunos pacientes de riesgo alto, lo cual es importante a la hora de balancear el riesgo-beneficio, respecto las toxicidades del tratamiento hormonal a largo plazo sobre la densidad ósea y masa corporal, anemia y aumento de riesgo de fracturas. Por otro lado, el beneficio del tratamiento hormonal de curso corto, puede en parte, deberse al bloqueo de testosterona que se continúa hasta tres meses después de haber suprimido el tratamiento.

Roach⁵, realizó un metaanálisis de los pacientes tratados en los ensayos de los ensayos de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 7506, 7706, 8531 y 8610 para determinar la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global al estratificar por grupos de riesgo de la RTOG (4 grupos: GI bajo si T1-2 y GS <=6; GII intermedio si T1-2 y GS 7 ó T3 ó N1 con GS <=6; GIII alto si T1-2 y GS 8-10 ó T3 o N1 con GS 7 y GIV muy alto si T3 o N1 con GS 8-10). La HT de curso largo, mejoró la SG a los 8 años, en 20% para pacientes de grupo de riesgo alto y muy alto respecto a usar RT sólo. La HT de curso corto, mejoró la SLR a los 8 años en un 15% para los grupos de riesgo intermedio, respecto a usar RT sólo.

Ensayos actualmente en desarrollo

Tienden a integrar el tratamiento combinado en estadios más precoces y a disminuir la toxicidad. El ensayo RTOG 99-10² ha reclutado 1.579 pacientes hasta Mayo 2004, a los que aleatoriza a recibir entre 8 y 28 semanas de tratamiento con bloqueo hormonal neoadyuvante y concurrente. La RT se administra a la próstata con margen hasta 70,2 Gy y en casos seleccionados pelvis y/o vesículas seminales.

El ensayo de la RTOG 94-082², estudia el beneficio de 4 meses de bloqueo hormonal completo, 2 meses antes y 2 meses coincidentes con la RT (70,2 Gy) vs RT sólo, en pacientes de riesgo bajo e intermedio. Son estadios clínicos T1b-2b y PSA <= de 20 ng/ml. El ensayo se cerró en Abril del 2000 habiendo reclutado 2028 pacientes (valor medio de PSA 8 ng/ml y Gleason <=7).

El estudio Canadiense², con bicalutamida en monoterapia a dosis de 150 mg, administrado de forma neoadyuvante y concurrente en pacientes de riesgo intermedio, espera obtener beneficio en los pacientes, en cuanto a calidad de vida y la libido aunque con mayor perfil de toxicidad respecto a la posibilidad de desarrollo de ginecomastia, toxicidad hepática y diarrea. Otros de los efectos descritos es un incremento de fallecimiento por causa cardíaca. No obstante no está claro si igual duración de bloqueo con antiandrógeno tiene la misma eficacia que con análogos.

II) TRATAMIENTO CON BLOQUEO HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO O TUMORES T2 VOLUMINOSOS:

El primer ensayo de la RTOG, el RTOG 85-31⁶ se realizó en la era pre-PSA, aleatorizando 945 pacientes con tumor palpable T3, ó T1-2 pero con ganglios pélvicos/ paraaórticos ó tumores pT3 tras prostatectomía (margen positivo o afectación de vesículas seminales), a recibir radioterapia radical (45-46 Gy a la pelvis e incluso algunos pacientes a paraaórticos + sobreimpresión a la próstata de 20-25 Gy) o lo anterior con terapia hormonal adyuvante con goselerina indefinidamente hasta progresión. La RT postoperatoria se administraba sólo al lecho prostático, hasta una dosis de 60-65 Gy. La goselerina se administraba desde la última semana de la RT y se continuaba indefinidamente o hasta progresión. Se permitía administrar tratamiento hormonal de rescate, en el grupo de RT radical, en el momento de recaída clínica.

Los resultados actualizados de este ensayo⁷, han mostrado la persistencia del beneficio del tratamiento hormonal adyuvante en todos los objetivos planteados, incluyendo la supervivencia global, a los 10 años (39 vs 49%). Mejoró la SL recaída local (38 vs 23%), la aparición de metástasis a distancia (39 vs 24%) y la supervivencia cáncer-específica (16 vs 22%). El beneficio en la supervivencia global se demostró en pacientes con valor de Gleason 7 y no en los de Gleason 2-6. En realidad el ensayo comparaba tratamiento hormonal inmediato frente a diferido cuando la recaída (más bien que contra no tratamiento hormonal), de ahí la importancia de sus resultados.

El ensayo de la EORTC (*European Organization for Research on Treatment of Cancer*), EORTC 22,863, dirigido por Bolla⁸, aleatorizó 415 pacientes con tumores T3 o T4 ó T1 o T2 con grado tumoral III (WHO) todos con ganglios negativos, a recibir RT sólo (pelvis hasta 50 Gy/2Gy

sesión, más sobreimpresión prostática hasta 70 Gy), o con bloqueo hormonal con goselerina que se iniciaba el primer día de la irradiación continuando hasta 3 años. Recibían también acetato de ciproterona durante 1 mes, iniciándolo una semana antes de la goselerina. El estudio mostró, con un seguimiento mediano de 45 meses, corroborado en la actualización a los 66 meses, un beneficio en el control local (40 vs 74%), la supervivencia libre de recaída bioquímica y la supervivencia global (62 vs 78%) en todos los pacientes. Se demostró así, el beneficio de asociar tratamiento hormonal concurrente y prolongado a la administración de RT. Aparentemente son mejores resultados que los del ensayo de la RTOG 85-31, pero en éste los pacientes tenían un estadio mas avanzado, con incluso N1.

Para estudiar el beneficio del tratamiento hormonal neoadyuvante y concurrente, se diseñó el ensayo RTOG 86-10^o que distribuyó aleatoriamente a 456 pacientes con tumores palpables, "bulky" ($>25\text{ cm}^3$) T2 o T3 ó T4 (incluso N + pélvicos) a recibir RT sólo o bloqueo hormonal neoadyuvante 2 meses antes de iniciar la RT (goselerina más flutamida) y concurrente con la RT hasta un total de 16 semanas. Los campos de RT eran los descritos en el ensayo RTOG 85-31. La actualización de los resultados con un seguimiento mediano de 6,7 años muestra beneficio del tratamiento combinado a los 8 años en control local (23 vs 31% de recaídas), metástasis a distancia (45 vs 34%); la supervivencia libre de recaída, control bioquímico y supervivencia causa-específica (52-70%), mejoró en pacientes con valor de Gleason 2-6, no mostrando beneficio en los pacientes Gleason 7. No hubo beneficio en la supervivencia global en la serie completa.

Faltaba determinar la duración óptima del tratamiento hormonal, el momento adecuado de introducir este, respecto a la RT y los volúmenes de irradiación adecuados en el tratamiento combinado.

Para ello se plantearon varios estudios. El ensayo RTOG 92-02¹⁰, se diseñó para estudiar la duración óptima del tratamiento hormonal, aleatorizando 1554 pacientes con tumores T2 c-4, PSA menor a 150 ng/ml, a recibir tratamiento hormonal (goselerina + flutamida) 4 meses en total iniciando el bloqueo 2 meses antes de recibir la RT (46 Gy a la pelvis seguido de sobreimpresión a la próstata hasta 65-70 Gy) o el mismo tra-

tamiento continuándolo hasta un total de 24 meses. Con un seguimiento mediano de 5,8 años se demostró beneficio del tratamiento combinado con bloqueo largo, en la supervivencia libre de recaída bioquímica (56 vs 28%), SLR (28 vs 46%), aparición de metástasis (17 vs 11) y control local (12 vs 5%), pero no en la supervivencia global. En el análisis por subgrupos, que no era el objeto del estudio, se evidenció beneficio en la supervivencia global (81 vs 70,7%, p=0.044) y causa-específica (93,4 vs 82%, p=0.0078) en los pacientes Gleason 8-10.

Tabla I- Ensayos clínicos con hormonoterapia y radioterapia. Tumores T2 voluminosos, T3-T4²

Ensayos Clínicos Aleatorizados con Hormonoterapia y Radioterapia para T2 bulky y T3-4							
Ensayo	Criterios	Brazos	Fallo local (%)	Metástasis a distancia (%)	Supervivencia libre de recidiva bioquímica (%)	Supervivencia libre de enfermedad (%)	Supervivencia global (%)
RTOG 85-31	T3(15%) o T1-2, N+ o T3 y margen + o VS +	RT(Fallo HT) versus RT+HTA indefinida	10 años 38 versus 23 (P<0.0001)	10 años 39 versus 24 (P<0.0001)	10 años 9 versus 31 (P<0.0001)	10 años 23 versus 37 (P<0.0001)	10 años 39 versus 49 (P<0.002)
EORTC 22063	T3-4 (89%) o T1-2	RT versus RT + CAHT 3 años	5 años 16.4 versus 1.7 (P<0.0001)	5 años 29.2 versus 9.8 (P<0.0001)	5 años 45 versus 76 (P<0.0001)	5 años 40 versus 74 (P<0.0001)	5 años 62 versus 78 (P<0.0002)
RTOG 86-10	Bulky T2b, T3-4, N+ permitido	RT versus RT + NHT (TAB) 3.7 meses	8 años 42 versus 30 (P=0.016)	8 años 45 versus 34 (P=0.04)	8 años 3 versus 16 (P=0.0001)	8 años 69 versus 77 (P=0.05)	8 años 44 versus 53 (P=0.10)
RTOG 92-02	T2c-4 / PSA < 150, N+ permitido	RT + NHT (TAB) 4 meses versus RT + NHT + AHT x 28 meses	5 años 12.3 versus 6.4 (P=0.0001)	5 años 17 versus 11.5 (P=0.0035)	5 años 45.5 versus 72 (P=0.0001)	5 años 28.1 versus 46.4 (P<0.0001)	5 años 78.5 versus 80 (P=0.73)
RTOG 94-13	T2c-4 / Gleason ?6, o Riesgo >15% de N+	RT pelvis + NHT RT pelvis + AHT RT próstata + NHT RT próstata + AHT	4 años 9.1 RT pelvis versus 8 RT (P=0.78)	4 años 8.2 RT pelvis versus Próstata (P=0.54)	4 años 69.7 versus 63.3 (P=0.048)	4 años 59.6 versus 48.9 (P=0.008)	4 años 84.7 versus 84.3 (P=0.94)

Abreviaturas: NHT: Hormonoterapia neoadyuvante; AHT: hormonoterapia adyuvante; CAHT: hormonoterapia concurrente - adyuvante; TAB: bloqueo androgenico total;

Otro ensayo, el RTOG 94-13¹¹, dirigido por Roach, estudió el impacto del tiempo de introducción del bloqueo hormonal y de los volúmenes de RT utilizados. Incluyó pacientes T2c-4, con Gleason 6, o cualquier estadio si el riesgo de afectación ganglionar estimado, era mayor del 15% (fórmula de Roach¹²). Se distribuían al azar a recibir RT pélvica (50,4 Gy) y sobreimpresión prostática de 19,8 Gy frente a RT en campo limitado a próstata + vesículas seminales hasta 70,2 Gy.

Además, se aleatorizaban (diseño 2x2), a recibir 4 meses de bloqueo hormonal completo, bien desde 2 meses antes de iniciar la RT ó inmediatamente al finalizar ésta. Con una mediana de seguimiento de 59,5 meses, había una ventaja pequeña a favor de la RT pélvica en la supervivencia libre de progresión a 4 años frente a volumen limitado (54,2% vs 47%, p = 0,022). No obstante, no se detectaron otras diferencias. Por otro lado, el grupo que mejor evolucionó, fue el que recibió tratamiento hormonal neoadyuvante y concurrente junto a irradiación con campos pélvicos.

En pacientes con N+, el ensayo publicado por Zagars¹³, aleatoriza a 255 pacientes con N+ a tratamiento con ablación androgénica precoz sola vs RT a la próstata. Cuando se añadió RT, se mejoró la supervivencia global a 10 años del 46 al 67% y la supervivencia libre de recaída o de elevación del PSA, del 25 al 80%.

La hormonoterapia reduce el volumen por un 30-35% en los 2-3 primeros meses principalmente (siendo mayor el bloqueo con análogos sólo) por ello el riesgo de la neoadyuvancia es aumentar la toxicidad de la RT al disminuir el volumen prostático y exponer mayor volumen de órganos de riesgo al ir disminuyendo el volumen durante las semanas de irradiación; además, existe el peligro, al menos teórico, de infratratar la posible enfermedad microscópica en el área de límites iniciales de la próstata (quedando infradosificada esa área, sobretodo en próstata muy voluminosas inicialmente¹⁴); como ha ocurrido en los estudios de neoadyuvancia a la cirugía que ha demostrado disminución de los márgenes afectos pero no beneficio en el intervalo libre de recaída (¿nidos celulares fuera de los límites quirúrgicos?). Por ello se necesita nuevos ensayos que determinen el papel del bloqueo hormonal en pacientes de riesgo más favorable y/o con escalada de dosis de RT.

Las recomendaciones actuales de hormonoterapia en el MD Anderson² son 6 meses de hormonoterapia, comenzando 2 meses antes con tratamiento neoadyuvante a la RT, en el riesgo intermedio, T2b ó Gleason 7 o PSA 10.1-20 ng/ml; y tratamiento hormonal largo, precedido de 2 meses de neoadyuvancia, hasta 28 meses en T3 ó alto riesgo (Gleason 8-10 o PSA > 20). Los pacientes con bajo riesgo no recibe hormonas, salvo si el tamaño prostático es excesivo, con el fin de poder mejorar la dosimetría.

Por otro lado, los estudios con escalada de dosis, de Zelefsky⁵ demuestran un aumento de la supervivencia libre de recaída bioquímica con dosis entre 76 Gy y 81 Gy (control en 43% y 67% en el subgrupo de pacientes desfavorables con alto riesgo) sin tratamiento hormonal.

Tabla II- Estudios aleatorizados no finalizados con hormonoterapia y radioterapia²

ESTUDIOS ALEATORIZADOS PENDIENTES DE HORMONOTERAPIA Y RADIODERAPIA			
EN SAYO	CRITERIOS	BRAZOS DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
RTOG 99-10	T1b-4 / Gleason 2-6 y PSA 10-100	NHT (TAB) x 8 semanas	Reclutamiento finalizado
	Gleason 7 y PSA <20	NHT x 28 semanas	1579
	T1b-1c / Gleason 8-10 y PSA < 20	NHT (TAE) x 4 meses + RT RT exclusiva	Reclutamiento finalizado 2028
	T1b-2b, PSA ? 20		
Ensayo Canadiense Bicalutamida	T1-2a, Gleason 7 con PSA < 20 o Gleason <7 con PSA 10-20	Bicalutamida 150 mg NHT / CHT + RT	Reclutamiento Abierto Objetivo: 360
	T2b, Gleason ?7, PSA ?20	RT exclusiva	
	T1b-c, PSA >10; Gleason 7-10	3D CRT o IMRT	Reclutamiento Abierto
EORTC-22991 NCIC PR3	T2aN0, PSA < 50	RT+CAHT x 6 meses	Objetivo: 800
	T3-4	HT exclusiva	Reclutamiento Abierto
	T2, PSA > 40	HT+ RT	Objetivo: 1200
RTOG 96-01 (postoperatorio)	T2, PSA > 20, Gleason 8-10 pT3N0 o pT2N0 con margenes + pT2N0 con biopsia + de fosa/anastomosis	RT exclusiva 64.8 Gy RT + 150 mg bicalutamida x 2 años	Reclutamiento finalizado 840
	PSA postoperatorio 0.2-4.0		

Abreviaturas: NHT: Hormonoterapia neoadyuvante; AHT: Hormonoterapia adyuvante; CHT: Hormonoterapia concurrente;
CAHT: Hormonoterapia concurrente y adyuvante; TAB: bloqueo androgénico total

Recomendaciones actuales del tratamiento hormonal

Finalmente, describiremos, a modo conclusión, las recomendaciones respecto al tratamiento radioterápico de la "Guía del cáncer de próstata de la Asociación Europea Urología"¹⁶, que deja bien claro que la RT es una alternativa, igual de efectiva, que la prostatectomía radical y de la U. de California San Francisco (M Roach III)¹⁷ :

*Tumores estadio T1c-T2c N0 M0, RT radical con o sin IMRT, a dosis de al menos 70-72Gy, independientemente de la edad; en pacientes con expectativas de vida menor de 10 años se puede ofertar tratamiento expectante; los pacientes con riesgo intermedio se benefician de programa de escalada de dosis (>72 Gy) (nivel de evidencia 2). Además en pacientes con grupo de riesgo intermedio y alto, se benefician de administrar bloqueo hormonal neo adyuvante y concomitante con la RT (nivel de evidencia 2a). Si se oferta bloqueo hormonal se recomienda bloqueo corto (6 meses de hormonoterapia, 2 meses neoadyuvante y 4 meses concomitante adyuvante) salvo en alto riesgo, en que se recomienda bloqueo hormonal prolongado (2 a 3 años).

*Pacientes con estadio T1c-T2a, Gleason <7 (ó 3+4), PSA <10 y volumen prostático <=50, sin RTU previa y buen índice de IPSS, son óptimos para braquiterapia con implante prostático intersticial transperineal permanente (nivel de evidencia 2b). También se puede ofertar tratamiento expectante si expectativas de vida < 10 años.

*RT inmediata postoperatoria después de prostatectomía radical en pacientes con tumor pT3N0M0, prolongando la supervivencia libre de progresión bioquímica o clínica (nivel de evidencia 2a). Si diferido, administrar antes de que el PSA alcance valores superiores a 1,5 ng/ml (nivel de evidencia 3).

En pacientes de riesgo intermedio, si márgenes positivos tras prostatectomía, se recomienda RT adyuvante +/- hormonoterapia en curso corto (recomendado preferentemente). Si ganglios positivos tras prostatectomía, RT +/- hormonoterapia.

*En tumores avanzados, aumenta la supervivencia al asociar bloqueo hormonal neoadyuvante, concomitante y adyuvante hasta un total de 2-

3 años junto a la RT (nivel de evidencia 1). Se recomienda emplear irradación pélvica. Se puede emplear IMRT o sobreimpresión con braquiterapia. En el subgrupo de pacientes con tumor T2c-T3 N0-x M0 con valor de Gleason de 2-6, se recomienda bloqueo hormonal en curso corto antes y durante la RT (6 meses en total)(nivel de evidencia 1b).

Si ganglios positivos, se recomienda RT 3DCRT o IMRT +/- RT paraaórticos y HT curso prolongado, o incluso HT exclusiva hasta fase de hormorresistencia.

*En la enfermedad metastásica se recomienda HT hasta fase de hormorresistencia +/- RT paliativa +/- bifenofonatos. En enfermedad refractaria a hormonas, docetaxol + prednisona o estramustina; aunque este apartado se tratará en un capítulo aparte.

*Enfermedad residual o recurrencia después de prostatectomía radical: Si enfermedad persistente o alto riesgo de enfermedad local residual, se recomienda RT +/- hormonoterapia. Si no hay evidencia de enfermedad residual o hay alto riesgo de metástasis se recomienda HT u observación +/- RT.

*Enfermedad residual o recurrencia después de RT: Si hay biopsia + y no evidencia (o bajo riesgo) de enfermedad metastásica, se recomienda cirugía de rescate o braquiterapia. Si metástasis o no es buen candidato para tratamiento local, se recomienda HT u observación.

III) BASES E INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON BLOQUEO HORMONAL INTERMITENTE EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA:

Como hemos visto en apartados anteriores y en otros capítulos, sabemos desde hace muchos años, ya en 1786, Jonh Hunter relacionó el crecimiento del cáncer de próstata con la secreción testicular y fue en 1849 cuando nuevamente Berthold lo relaciona. Ya desde el principio se constató que aunque el cáncer de próstata responde a la manipulación hormonal, la privación androgénica (AD), en el 90% de casos, avanza hacia un estado de hormono-independencia, siendo temporales los beneficios del tratamiento hormonal. Además, el tratamiento hormonal conlleva la aparición de efectos secundarios que ya han sido descritos en el capítulo de bases de tratamiento hormonal, y que debido a que muchos de los pacien-

tes con recaída bioquímica, después de un tratamiento radical, están en fase aún asintomática, desde el punto de vista clínico, sólo con elevación del PSA, su tratamiento se asocia a toxicidades significativas al usar tratamientos prolongados, además de un significativo coste económico.

De ahí, el interés en investigar pautas de deprivación androgénica intermitente (IAD), que a raíz de los estudios preclínicos, se puede asociar con una prolongación del tiempo de aparición de la fase de resistencia hormonal, pudiendo esta estrategia cumplir tres cometidos: mejorar el perfil de efectos adversos, aumentar la eficacia antitumoral (prolongar esta) y prolongar el tiempo hasta la aparición de la fase de hormono-independencia¹⁸.

Mecanismos de progresión a independencia de andrógenos

Normalmente a los 2-3 años de tratamiento prolongado, parece desarrollarse esta fase, con dos hipótesis apoyando su aparición:

- Selección clonal
- Hipótesis de la adaptación molecular.

El epitelio prostático tiene 3 clases de células; epitelio secretor, capa de células basales y un pequeño compartimento de células neuroendocrinas. Sólo el epitelio secretor contiene los receptores de andrógenos, que inducen apoptosis ante la deprivación de andrógenos. La hipótesis de selección clonal (Isaacs y Coffey), considera que existen clones andrógeno-independientes, desde el inicio del desarrollo del cáncer, posiblemente en la capa basal, que sobrevivirán a pesar del tratamiento con AD. La otra hipótesis supone que el tratamiento con AD, desequilibra con sobreexpresión, de los mecanismos adaptativos represores de andrógenos, capaces de anular la inducción de apoptosis. Estos cambios moleculares implicados en el desarrollo de la hormono-independencia incluyen amplificación génica del receptor de andrógeno (AR); mutaciones del receptor, permitiendo la estimulación por vías anómalas incluyendo distintos ligandos, incluso antiandrógenos y la alteración de la función o expresión de los coactivadores del AR, bajo la influencia de factores estimulantes del crecimiento como Insulin-like growth factor I (IGF-1), Her-2/ERBB3 o la interleuquina-6 (IL-6), que activan el receptor. Otros mecanismos complejos, que escapan al objetivo de este manual, se han implicado, como la inducción de la supervivencia celular por la vía del

PI3K/Akt.

Así pues, parece ser que a través de estas vías, la IAD puede prolongar la actividad del tratamiento hormonal.

Fundamentos preclínicos y clínicos del uso del tratamiento con IAD¹⁸

Hay varios estudios experimentales que avalan el uso del bloqueo intermitente, al prolongar la fase de hormono-sensibilidad, pero los estudios clínicos publicados, la mayoría han sido estudios fase II, de una sola institución. Una síntesis de ellos la vemos reflejada en la tabla III¹⁸, adaptada y modificada del capítulo de bases del tratamiento hormonal, de este mismo manual y referencia¹⁸.

Tabla III- Ensayos fase II con bloqueo intermitente (adaptada y modificada de 18).

Autor	N	Estado de la enfermedad			Tratamiento utilizado	Meses de tratamiento	Meses sin tratamiento	PSA para inicio de nuevo (ng/mL)	Nº ciclos AD
		Localizada	Recidiva PFA	Metastásica					
ra	7	0	0	7	aLHRH	6-9	2-11	NR	4
denberg ¹⁹	47	23	0	24	aLHRH+AA	PSA nadir+6	10	10-20	2
mo	22	2	10	10	aLHRH+AA	9-12	6	Variable	3
n	20	0	20	0	aLHRH+AA	9	9	>3	2
er	20	0	13	7	aLHRH+AA	3-48	9-42	Variable	2
yer	23	0	19	4	aLHRH+AA	9	7	Variable	1
wich	16	0	0	16	aLHRH	9	8	Algún ? PSA	2
chovsky	110	0	110	0	aLHRH+AA	5.5	9	>10	1
ok	54	11	4	39	aLHRH+AA	9	8.8	10	5
m	52	24	19	9	aLHRH+AA	8	15.5	5	3
ssfeld	61	34	27	0	aLHRH+/-AA	16	9	Variable	5
La Taille	146	41	74	31	aLHRH+AA (60 AA/86)	8	10.1	>4 en PR >10 en el resto	1-8
r ²⁰	39	0	39	0	aLHRH	8	20	>/=10	1-4

Abreviaturas: RP: prostatectomía radical; AD: deprivación androgénica; NR: No reportado.

Goldenberg, en su estudio fase II, refiere el tratamiento intermitente en 103 pacientes, sobre 109 registrados, que eran tratados con deprivación androgéni-

ca continua (CAD), con acetato de ciproterona y leuprolide, durante 24-32 semanas hasta que el nadir del PSA alcanzaba un valor normal ($4 \leq$ ng/ml), deteniendo el tratamiento hasta que el PSA alcanzaba un valor entre 10 y 20 ng/ml. Los primeros 2 ciclos fueron de 73 y 75 semanas (periodo de tratamiento + fase de descanso). El tiempo de "no tratamiento" en los ciclos, pasó de 63,7 semanas en el primer ciclo, a 25,6 semanas en el 5º ciclo. La testosterona se normalizaba en las 8 semanas de interrumpir la AD y se acompañaba de recuperación de la libido y sensación de estado de bienestar. El estudio continuo por 6 años, con una mediana de seguimiento de 3,7 años (media 4,7 años). Al final del ensayo, 38,5% de los pacientes todavía reciben tratamiento, 23,9% han recaído, y 15,6% han fallecido. Sólo 2% de las muertes eran cáncer-específica. La mediana y media de supervivencia fue de 166 y 210 semanas²⁰.

Cury²¹, aleatoriza 39 pacientes, con recaída bioquímica después de RT, a recibir aLHRH cada 2 meses, hasta 8 meses. Se pasaba a tratamiento expectante si el PSA descendía a valores normales y se reanudaba si ascendía a ≥ 10 ng/ml. La media de tiempo entre primer y segundo ciclo era de 20,1 meses y descendía a 15,5 meses entre el 3º y 4º ciclos. Con una media de seguimiento de 56,4 meses, la supervivencia a 5 años era del 92,3% con 6,8% con metástasis a distancia.

A pesar del grupo tan heterogéneo, se ha constatado la efectividad de la reinstauración del tratamiento con AD en respondedores previos, en la mayoría de los pacientes (independientemente de que se usase tras recaída bioquímica posterior a prostatectomía o a RT radical o en enfermedad metastásica). La duración del primer ciclo ha sido de 7 a 16 meses, con 6 a 9 meses de periodo de no tratamiento, siendo este mayor en los pacientes tratados tras recaída bioquímica que tras enfermedad metastásica. En cada paciente individual, la duración de cada periodo se va acortando en los sucesivos ciclos, hasta la fase de hormona-independencia. Por otro lado, los pacientes más jóvenes, o aquellos con una primera fase más corta de progresión de PSA, desarrollan más rápido el inicio de enfermedad progresiva¹⁸.

El tipo de curva de respuesta de PSA es predictor; así, una curva de respuesta de PSA mostrando un descenso precoz y prolongado, durante ciclos sucesivos, se asocia a un buen pronóstico. Mientras que un aplana-

miento en el descenso de la curva de PSA, se asocia a un mal pronóstico, soliéndose observar a partir del segundo ciclo.

Los efectos secundarios de osteopenia, ocurren principalmente durante la fase del primer ciclo, con recuperación parcial en la fase de no tratamiento. Los otros síntomas como pérdida de masa muscular, bochornos, anemia, ganancia de peso, depresión y disminución de capacidades cognitivas, se describe recuperación parcial también durante la fase de no tratamiento.

Ellos han sido la base de los tres estudios en marcha fase III¹⁸ que intentan contestar al beneficio de IAD frente a AD continuo (CAD), en tres escenarios clínicos:

Recaída bioquímica tras prostatectomía radical, recaída bioquímica sin metástasis a distancia posradioterapia y cáncer de próstata metástasico al diagnóstico¹⁸.

1) Estudio European Multicenter EC 507 (RELAPSE)²². Compara IAD versus CAD en recaída bioquímica tras prostatectomía radical. Los pacientes con niveles de PSA >1.0 nG/ml postcirugía, reciben leuprolide y ciproterona durante 6 meses. Cuando se obtiene un Nivel de PSA de < 0.5 ng/ml se aleatorizan a recibir CAD o pauta de IAD, monitorizando el PSA y testosterona mensualmente. El tratamiento con AD era reanudado cuando se alcanzaba un valor de PSA > 3ng/ml. Se han reclutado 280 pacientes de los que se han aleatorizado 174. En el análisis intermedio, realizado con 31 meses de seguimiento, con 96 pacientes recibiendo IAD y 78 CAD, no hay diferencia en la supervivencia entre los dos brazos ($p = 0.98$) ni en la progresión (,5% en IAD versus 6,4% en CAD).

2) NCIC PR.7 (SWOG JPR7), Medical Research Council, Cancer Trials Support Unit), estudiando como objetivo primario el posible beneficio del IAD versus CAD, en la supervivencia global, en pacientes con recaída bioquímica tras radioterapia radical. Se estratificó además por el tiempo desde la radioterapia > ó < de años, valor de PSA inicial, tratamiento previo con prostatectomía radical o con hormonoterapia neoadyuvante. Secundariamente se estudió el tiempo de desarrollo de la hormonorresistencia, calidad de vida. Se incluirán 1340 pacientes. Incluye pacientes con PSA >3 ng/ml después de al menos 1 año desde la RT, en ausencia de metástasis clínicas a distancia y plantea el iniciar el tratamiento con IAD (al alcanzar un nivel de < 4ng/ml, que se reanuda el AD al

alcanzar un valor de PSA > 10 nG/ml¹⁸.

3) SWOG 9436, al inicio y actualmente ensayo coorporativo INT-0162 CALGB, CTSU, EORTC, NCIC PR8; incluye más de 190 centros en EEUU, Canadá y Europa. Incluye pacientes con cáncer de próstata metastásico al diagnóstico y PSA \geq 5 ng/ml. Incluirá 1512 pacientes y pretende establecer la igualdad de ambos tratamientos. Secundariamente el tiempo hasta desarrollo de andrógeno-independencia y calidad de vida. Los pacientes reciben tratamiento con AD durante 7 meses y si no desciende el valor de PSA debajo de 4 ng/ml salen de protocolo, aleatorizándose sólo los que obtiene un valor de PSA \leq 4 ng/ml a tratamiento con IAD vs CAD. Este estudio estableció el fuerte valor pronostico de la respuesta del PSA a la DA, con mal pronostico si no se alcanza un valor \leq 4 ng/ml después de 7 meses de DA²³. El pronostico era aun mejor si se obtenía un valor de PSA \leq a 0,2 ng/ml.

Persisten unas cuestiones sin resolver en el IAD¹⁸:

-Cuando iniciar el IAD.

-Qué subgrupo de pacientes se beneficia (PSA, Gleason etc...)

-Valor del PSA en la monitorización de estos pacientes y el valor "centinela" para iniciar o suspender el IAD. Número óptimo de ciclos y monitorización en los periodos de no tratamiento.

En ausencia del resultado de estos estudios, solo se pueden realizar algunas sugerencias, fuera de protocolo, del perfil de paciente que podría recibir el IAD¹⁸:

Pacientes con efectos secundarios del CAD no tolerables, siempre que no tuviesen metástasis viscerales, enfermedad voluminosa ósea en la gammagrafía o con peligro de desarrollo de complicaciones como compresión medular. Se pueden incluir pacientes con recaída bioquímica solo, bien informados y con lesiones óseas menores de 4, en áreas no críticas. Se recomienda que cada fase de tratamiento, se prolongue hasta obtener la máxima respuesta, independientemente de obtener un valor de PSA < 4 ng/ml, que suele ser al menos de 7 meses.

Una curva de descenso de PSA con un aplanamiento, como describimos antes, no es buen candidato.

Respecto al valor de PSA "centinela" o situación clínica para reiniciar el ACD se recomienda¹⁸:

Progresión sintomática en pacientes con enfermedad metastásica

Elevación del PSA hasta el nivel pre-tratamiento si estaba por debajo de 20 ng/ml, o cuando alcanza 20 ng/ml si el PSA basal era superior a 20 ng/ml.

En progresión bioquímica aislada del PSA postirradiación, cuando se eleve por encima de 10 ng/ml.

Tras prostatectomía, no está claro el valor "centinela", pero parece razonable seguir pautas equivalentes.

Actualmente se va a iniciar un ensayo clínico, dentro del grupo de investigación GICOR, en pacientes con recaída bioquímica tras tratamiento radical radioterápico, con el que se pretende contestar a la pregunta de si el tratamiento hormonal intermitente es mejor que el tratamiento continuo hormonal, respecto a evitar el desarrollo de progresión bioquímica o sistémica (hormonorresistencia) en estos pacientes.

Bibliografía

1. La situación del cáncer en España. Grupo de trabajo que desarrolló el proyecto: Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Pag: 83-84. Edita y distribuye MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO CENTRO DE PUBLICACIONES. ISBN: 84-7670-673- D.L.: TO-544-2005.
2. Andrew K. Lee. Radiation Therapy Combined With Hormone Therapy for Prostate Cancer. Semin Radiat Oncol 16:20-28 © 2006
3. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, et al: Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 284: 1280-1283, 2000
4. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. JAMA 292:821-827, 2004
5. Roach M 3rd , Lu J, Pilepich MV et al. Predicting long-term survival , and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of the RTOG prostate cancer trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 547: 617-627. 2000.
6. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. J Clin Oncol 15:1013-1021, 1997
7. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al: Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1285-1290, 2005
8. Bolla M, Collette L, Blank L, et al: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. Lancet 360:103-106, 2002
9. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al: Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:1243-1252, 2001
10. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al: Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol 21:3972- 3978, 2003

- 11.** Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al: Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 21:1904-1911, 2003
- 12.** Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28:33-37.
- 13.** Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Urology*. 58: 233-239. 2001.
- 14.** Lee AK, Melancon A, Cheung R, et al: Under-dosing of potential microscopic prostate cancer with IMRT after neoadjuvant hormonal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:S449, 2004
- 15.** Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al: High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 166:876-881, 2001.
- 16.** G. Aus, C. Abbou, M. bolla, A. Heidenreich, et al. European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer. Marzo 2005.
- 17.** Hansen EK and Roach III M . Cap. 25 : Prostate cancer. pp 293-318. In : Handbook of evidence-based radiation oncology. Editors Hansen EK and Roach III M. Springer Science + Business Media, LLC. 2007.
- 18.** Bhandari MS, Crook J and Hussain M. Should intermittent androgen deprivation be used in routine clinical practice? *J Clin Oncol* 23, N° 32:8212-8218. 2005.
- 19.** Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostate cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 41:5070-5075.1981.
- 20.** Bruchovsky N, Klotz L, Crook J et al. Final results of the Canadian prospective phase II trial of intermittent androgen suppression for men in biochemical recurrence after radiotherapy for locally advanced prostate cancer: clinical parameters. *Cancer*. 107 (2), Jul: 389-95. 2006.
- 21.** Cury FL, Souhami L, Rajan R et al. Intermittent androgen ablation in patients with biochemical failure after pelvic radiotherapy for localized prostate cancer. *IJRBP*. 64 (3), Mar: 842-8. 2006.
- 22.** Tunn UW, Kerek R, Kienle E et al. Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 171: 384. 2004. (Abstract 1458).

- 23.** Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 24 (24), Aug :3984-90. 2006. sido empleados recientemente en el tratamiento de segunda/tercera línea hormonal en el CP, con resultados contradictorios ^{20,21}.

Quimioterapia

capítulo

Papel de la Quimioterapia en el Cáncer de Próstata

Joaquim Bellmunt Molins - Joan Carles Galceran
Servicio de Oncología Médica
HOSPITAL DEL MAR. BARCELONA

CONTENIDO

Tratamiento de tumores refractarios a HT • Quimioterapia en el cáncer de próstata • Tratamientos biológicos • Otros citostáticos en fase de desarrollo

Tratamiento de Tumores Refractarios a Hormonoterapia

Cuando los pacientes afectados de un cáncer de próstata (CP) desarrollan metástasis óseas o viscerales, el tratamiento de primera línea sigue siendo el bloqueo androgénico. Sin embargo, este tratamiento es paliativo y su respuesta tiene una duración mediana que oscila entre 12 y 24 meses^{1,2}.

En los últimos años hemos ido descubriendo distintas alteraciones genéticas que se acumulan durante la progresión del CP, muchas de ellas acompañadas de progresivos trastornos adaptativos del receptor androgénico (RA) y que facilitan la evolución hacia la hormonorresistencia (HR). Sabemos que el cáncer de próstata hormonorresistente (CPHR) sigue expresando RA, y además este es capaz de activarse ante mínimas cantidades de andrógenos circulantes tras el tratamiento hormonal. Se ha especulado que existe una amplificación en la respuesta acompañada de una sobreexpresión del receptor. Del mismo modo, el RA sufre mutaciones que alteran la especificidad de su ligando, y en consecuencia es activado por sustancias no androgénicas, como anti-andrógenos o agonistas androgénicos. Finalmente el RA adquiere la capacidad de ser activado de manera ligando-independiente, en respuesta a diversas señales de transducción y/o factores de crecimiento^{3,4}. Una vez se ha desarrollado la fase de hormonorresistencia, la supervivencia mediana se sitúa alrededor de los 12 y 18 meses. Los tratamientos hormonales de segunda línea pueden conseguir respuestas clínicas y/o bioquímicas, pero éstas son de corta duración y no han demostrado ningún impacto en la supervivencia^{5,6}.

El CP en esta fase de la enfermedad se considera un tumor quimiorresistente y durante mucho tiempo estos enfermos han recibido tratamiento con corticoides con finalidad paliativa. Un estudio realizado por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) demostró que son más útiles los corticoides que una segunda maniobra hormonal con flutamida⁷.

Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias de tratamiento. De una forma arbitraria clasificaremos los tratamientos en etapas, así tendremos: la etapa de los **tratamientos clásicos** en la que se emplean pautas de diversos agentes citostáticos; la denominada **etapa del mitoxantrone**; la combinación del fosfato de estramustina con otros citostáticos o **etapa de la estramustina**; la época más reciente o **era del docetaxel** y la etapa que iniciamos en la actualidad o **etapa biológica**.

Quimioterapia en Cáncer de Próstata

ETAPA DE LOS TRATAMIENTOS CLÁSICOS

La mayoría de tratamientos citostáticos en régimen de monoterapia o de poliquimioterapia han demostrado una eficacia escasa. Las moléculas que han demostrado una mayor actividad son la ciclofosfamida, mitomicina C, cisplatino, etopósido, metotrexate, adriamicina, 5-fluouracilo y alcaloides de las vincas⁸. En la mayoría de enfermos se consigue la estabilización de la enfermedad^{9,10}. La mayoría de autores recomiendan que estos citostáticos se empleen en esquemas de administración de infusión continua¹¹ o de forma semanal.

Mención aparte merece la **vinorelbina**. Tal colmo se ha mencionado previamente las vincas son drogas activas en el tratamiento de esta enfermedad. Recientemente se ha publicado un estudio en pacientes afectados de CPHR que presentaban progresión tras una primera maniobra hormonal. El objetivo primario de este estudio era la supervivencia libre de progresión y los objetivos secundarios la supervivencia global, la tasa de respuesta por PSA, la toxicidad y el beneficio clínico. En ese estudio se compara la combinación de Vinorelbina (30 mg/m² días 1 y 8 c/21 días) e hidrocortisona (40 mg/día) frente a hidrocortisona (en las dos ramas se podía asociar aminoglutetimida 1000 mg/día)¹². Se incluyeron 414 enfermos, los autores observaron una mayor tasa de respuestas por PSA y un

mayor tiempo a progresión en el brazo de quimioterapia (QT). Sin embargo, no se observaron diferencias en la supervivencia. También se debe destacar que el beneficio clínico fue mayor en el brazo de QT (30% vs 19%). La toxicidad del tratamiento fue escasa (menos de un 7% de neutropenia grado IV y 1% de cardiotoxicidad).

Suramina.- La suramina es un compuesto polianiónico sintetizado en 1.916 por Farbenfabriken Bayer AG. Se ha empleado en el tratamiento y profilaxis de la tripanosomiasis. La mayoría de los estudios destacan una actividad que oscila entre el 20-42% de respuestas en enfermos con enfermedad medible y entre el 34-54% de respuestas cuando estas son valoradas por PSA¹³. Un estudio en fase III demuestra la superioridad de la combinación de suramina e hidrocortisona frente a placebo e hidrocortisona en enfermos con CPHR. En este estudio se incluyeron 456 enfermos y se analizó el beneficio clínico. Los autores observaron que la mejoría del dolor, la mediana de duración del control analgésico y la tasa de respuestas evaluadas por PSA eran superiores en el grupo tratado con la combinación¹⁴. Sin embargo, es una droga poco empleada debido a su escaso perfil terapéutico y difícil monitorización.

Etapa mitoxantrone

El estudio que ha demostrado mejor la utilidad de la QT en el CP andrógeno independiente es el realizado por Tannock y col.¹⁵. Estos autores realizaron un estudio aleatorio con 161 enfermos en el que comparaban la combinación de mitoxantrona y corticoides frente a estos últimos en monoterapia y demostraron que los enfermos tratados con la combinación presentaban un mejor control sintomático. Sin embargo, el estudio no demostró una mejoría de la supervivencia. Con posterioridad se realizó un análisis retrospectivo de los costes y se demostró que los costes de los enfermos que recibieron tratamiento citostático no fueron superiores a los que únicamente realizaron tratamiento con corticoides, debido a que requirieron un menor número de ingresos hospitalarios¹⁶. Otro estudio que demuestra la actividad de la mitoxantrona en combinación con hidrocortisona es el estudio del *Cancer and Leukemia Group B 9182*¹⁷. Se trata de un estudio fase III en el que se incluyeron 242 enfermos en dos ramas de tratamiento, la dosis de mitoxantrone en este estudio fue de 14 mg/m² y la dosis de hidrocortisona fue de 40 mg/día. Este estudio sirvió también para demostrar la utilidad de la combinación en cuanto a con-

trol de síntomas relacionados con la enfermedad pero tampoco consiguió provocar un aumento de la supervivencia de los enfermos tratados. Destacar que en este estudio los pacientes de un brazo de tratamiento no podían cruzarse a la otra rama cuando progresaban, hecho que si era posible en el estudio de Tannock.

Existen otros dos estudios que también han confirmado la utilidad de esta molécula. El estudio de Berry y col.¹⁸ que compara el mitoxantrone asociado a prednisona y lo enfrenta a prednisona sola en enfermos asintomáticos. En este estudio se distribuyó aleatoriamente a 120 enfermos. Con una mediana de seguimiento de 21.8 meses los autores concluyen que en los enfermos asintomáticos tratados con QT presentan una tasa de respuestas de PSA y de tiempo a fallo de tratamiento más prolongado. Sin embargo este hecho no impacta en la supervivencia de los enfermos.

Otro estudio fase III realizado por Ernst y col.¹⁹ comparó la utilidad de administrar o no clodronato cada tres semanas asociado a QT en este grupo de enfermos. La pauta de QT en las dos ramas era la previamente publicada de Tannock y col. asociada o no a clodronato 1500 mg IV cada tres semanas. En este estudio se incluyeron 209 enfermos todos ellos sintomáticos. Se evaluó la mediana de duración de la respuesta, tiempo libre de progresión sintomática, supervivencia mediana y calidad de vida en ambos grupos de enfermos. No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros analizados. En el análisis de subgrupos existía un posible beneficio en aquellos enfermos con dolor moderado. Hasta hace poco y tal como comentaremos posteriormente el empleo de los bifosfonatos no se ha empleado de forma rutinaria en el cáncer de próstata. Esto ha cambiado con el zoledronato que es mucho más potente que el mebonato, con un perfil de toxicidad y administración también distinto. Estos autores concluyeron que la administración conjunta de QT y mebonato no podía recomendarse como tratamiento estándar.

A raíz de todos estos resultados durante muchos años el empleo de la mitoxantrona asociado a cortisona ha sido considerado por la mayoría de autores como el recomendable en enfermos afectados de CPHR sintomático.

Etapa del fosfato de estramustina

Diversos estudios *in vitro*, demostraron que el fostato de estramustina provocaba la inhibición del ensamblaje de microtúbulos a través de proteínas específicas. Además, su efecto era sinérgico cuando se combinaba con fármacos que inhibían la tubulina.

Un trabajo aleatorio en fase III realizado por el Hoosier Group y el Fox Chase Network que comparaba la combinación de fosfato de estramustina con vinblastina respecto a vinblastina sola. Los autores observaron una tasa superior de respuestas, una mayor duración de la respuesta con un mejor control de los síntomas, con la combinación así como una menor toxicidad medular, sin embargo, no existían diferencias en cuanto a supervivencia global²⁰. Sin embargo, resultados a más largo plazo de este estudio demostraban una mejor supervivencia de los enfermos tratados con la combinación.

Etapa del docetaxel

Dos estudios recientemente publicados demuestran que el tratamiento con docetaxel mejora significativamente la supervivencia frente al esquema considerado estándar de mitoxantrona y prednisona.

Estudio SWOG 99-16²¹ (*Southwest Oncology Group Study 99-16*): Iniciado en Octubre de 1999, distribuyeron de forma aleatoria durante 4 años a un total de 770 pacientes con CPHR metastásico, a ser tratados con estramustina 280mg/m² (días 1-5) más docetaxel 60mg/m² (día 2) cada 21 días, versus tratamiento con mitoxantrone 12mg/m² (día 1) más prednisona 5mg/12h (días 1-21) cada 21 días. Se permitía una escalada de dosis de hasta 70mg/m² de docetaxel y de hasta 14mg/m² de mitoxantrone, a partir del segundo ciclo, si en el primero no había producido toxicidades grado 3-4. Debemos mencionar que tras un análisis interino en enero del 2001 que mostraba un porcentaje significativo de eventos tromboembólicos en el grupo que recibía estramustina, se introdujo tratamiento profiláctico con 2 mg de coumadina y 325 mg de AAS diarios, para los pacientes de la rama-estudio para prevenir eventos vasculares. Los resultados de este estudio demostraron una reducción del 20% en el riesgo de muerte en el grupo de pacientes tratados con docetaxel más estramustina, comparados con el grupo tratado con mitoxantrone más prednisona. Del mismo modo, la mediana de supervivencia (17.5 vs. 15.6 meses,

p=0.02), el tiempo mediano a la progresión (6 vs. 3 meses, p<0.0001), y la respuesta por PSA (50 vs. 27%, p<0.0001) resultaron favorables al grupo de pacientes tratados con docetaxel y estramustina. En cuanto a las respuestas objetivas, aunque hubo una tendencia favorable para el régimen de investigación, ésta no fue significativa (17 vs. 13%, p=0.3). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la respuesta paliativa. Las toxicidades cardíaca y gastrointestinal grados 3 y 4 resultaron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con el esquema de docetaxel y estramustina. Los pacientes que recibieron profilaxis anticoagulante mostraron una disminución en el riesgo de sufrir isquemia cardíaca, pero sin disminuir el riesgo de TVP. Se concluyó que la combinación de docetaxel y estramustina era superior a mitoxantrone y prednisona, aunque también significativamente más tóxica.

Estudio TAX 327²²: Se trata de un estudio multicéntrico europeo, en que se aleatorizaron a 1.006 pacientes con CPHR. Los enfermos podían ser tratados con:

- 1.** Docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas más 5mg de prednisona cada 12 horas diarios.
- 2.** Docetaxel 30mg/m² semanales durante 5 semanas en ciclos de 6 semanas más 5mg de prednisona cada 12 horas diarios.
- 3.** Mitoxantrone 12mg/m² cada 3 semanas más 5mg de prednisona cada 12 horas diarios. A diferencia del SWOG 9916, en este estudio no se contemplaba la posibilidad de escalada de dosis, los pacientes no podían haber recibido ninguna QT previa, y el tratamiento del estudio sería limitado a un máximo de 30 semanas. Los resultados, demostraron una ventaja en la supervivencia mediana para el grupo de pacientes que recibió docetaxel cada 3 semanas en comparación al grupo que recibió mitoxantrone (18.9 vs. 16.4 meses, p=0.009). El grupo que recibió docetaxel semanal no mostró diferencias significativas (17.4 meses). La reducción del riesgo de mortalidad en las ramas tratadas con docetaxel respecto al grupo control tratado con mitoxantrone fueron de un 24% y un 9% para el grupo tratado con esquema trisemanal y el grupo tratado con esquema semanal, respectivamente. Las respuestas por PSA también fueron favorables para los grupos tratados con Docetaxel (45 y 48%) en comparación al grupo tratado con mitoxantrone (32%). No se encontraron diferencias significativas en las respuestas objetivas, aunque si una tendencia a favor del grupo tratado con docetaxel trisemanal. La respuesta

paliativa fue también superior en los pacientes tratados con docetaxel (35 y 31% para el trisemanal y el semanal respectivamente) frente a los pacientes tratados con mitoxantrone (21%). Del mismo modo, la calidad de vida - que fue medida en este estudio mediante una puntuación (FACT-P) predeterminada - resultó de hasta 10 puntos superior (considerado significativo) en los grupos tratados con docetaxel en comparación con los tratados con mitoxantrone. La toxicidad resultó sensiblemente desfavorable al grupo tratado con docetaxel trisemanal, en forma de neutropenia grado 3 ó 4 en el 3% de los pacientes - comparado con el 0 y 0.9% para los grupos tratados con mitoxantrone o con docetaxel semanal, respectivamente - así como de neuropatía y alopecia. Pero en términos generales no se consideró que las toxicidades fueran significativamente diferentes entre los tres brazos, como lo reflejaba el que no existieran diferencias en el número de tratamientos discontinuados por toxicidad. Se concluía que la combinación de docetaxel trisemanal y prednisona era superior a la combinación de mitoxantrone y prednisona, sin diferencias significativas de toxicidad. La tabla I muestra los resúmenes de ambos estudios.

Tabla I- Resultados de estudios fase III SWOG 9916 y TAX 327

ESTUDIO	REGIMEN	RESPUESTAS POR PSA	RESPUESTAS OBJETIVAS	TIEMPO A LA PROGRESION	RESPUESTAS PALIATIVAS
SWOG 9916	TAX + EST	50%	17%	6 meses	17%
	MTX + PDN	27%	10%	3 meses	11%
TAX 327	TAX3s+PDN	45%	12%	7.9 meses	35%
	TAXsem+PDN	48%	8%	8.2 meses	31%
	MTX + PDN	32%	7%	7.8 meses	22%
					16.5

En la actualidad se están desarrollando diversos estudios de combinación basados en el docetaxel, estos son: docetaxel-capecitabina; docetaxel vinorelbina; docetaxel-bevazicumab-estramustina; docetaxel-imatinib; docetaxel-calcitriol; docetaxel-talidomida .

Tratamientos Biológicos

En los últimos años se han producido distintos avances en el tratamiento de esta enfermedad. Dentro de este apartado debemos nombrar:

1. Terapia génica

La terapia génica consiste en la transfección de genes alterados implicados en el desarrollo del cáncer y su sustitución por genes salvajes que conserven su función original. Este mecanismo sería la denominada terapia génica reconstructiva. Existe otra terapia génica denominada citorreductiva cuya función sería conseguir la muerte celular. El CP es un tumor de replicación lenta en el que no más del 2% de sus células se encuentran en ciclo celular. Por lo tanto, la progresión de esta enfermedad no se producirá por una proliferación de las células sino más bien por inhibición de los mecanismos de muerte celular. El grupo de Simons del John Hopkins (Baltimore, EE.UU.) es un grupo con gran experiencia en terapia génica aplicada al CP. Este grupo ha desarrollado un adenovirus que únicamente infecta las células que expresan PSA, por lo que permite que la transfección del gen se produzca únicamente en células tumorales. Recientemente han iniciado un estudio en fase I en humanos del que todavía no se conocen sus resultados.

2. Terapia con vacunas. No debemos olvidarnos del empleo de vacunas realizadas mediante ingeniería genética contra células tumorales²⁴. En los últimos años y gracias al desarrollo de la biología molecular se han podido identificar numerosos antígenos tumorales asociados con distintas neoplasias, entre ellas el adenocarcinoma de próstata.

Se han realizado ensayos en fase I que emplean antígenos prostáticos como el antígeno prostático específico de membrana³⁴. También se han desarrollado estudios fase II aleatorios y en la actualidad ya contamos en con cuatro estudios fase III en fase de hormonorresistencia.

La vacuna **APC8015** (Provenge) consiste en una vacuna de células dendríticas que se han sensibilizado frente a distintas proteínas recombinantes prostáticas y se ha intentado potenciar su sensibilización mediante el empleo del factor estimulante de colonias granulo-monocítico (GM-CSF). A nuestro entender debemos mencionar un estudio fase III en el que se comparaba esta vacuna frente a placebo, en enfermos afectados de un

CPHR, se observó que a los 36 meses de seguimiento la supervivencia mediana para los que recibieron la vacuna, fue de 25,9 meses frente a 21,4 meses para la rama de placebo. A pesar de estos resultados el objetivo primario, que era el tiempo a la progresión no se consiguió.

Otra vacuna en estudio es la denominada **GM-CSF-GVAX**. Esta vacuna está compuesta por células tumorales completas que han sido modificadas genéticamente para secretar GM-CSF que a su vez se trata de una citoquina que regula la proliferación celular, produce diferenciación de las células mieloides y mejora la eficiencia de las células presentadoras de antígenos y por consiguiente también la citotoxicidad mediada por células dependientes de los linfocitos T. Debemos mencionar un estudio en enfermos afectados de un CPHR tratados con esta vacuna en el que se reportó una supervivencia de 26,2 meses. Debemos destacar la supervivencia de este grupo de enfermos debido a que empleando el nomograma de Halabi a este grupo de enfermos les hubiera correspondido una supervivencia de 19,5 meses. Estas diferencias de supervivencia han motivado la puesta en marcha de un estudio fase III que compara el empleo de esta vacuna frente a placebo. Además el objetivo principal de este estudio es supervivencia.

3.- Proteínas de choque térmico.

Las proteínas de choque térmico fueron descritas por primera vez en células cuando eran expuestas al calor. La mayoría son de la familia de las **chaperonas**, llamadas así porque acompañan a otras proteínas y las protegen de su desnaturalización, haciendo que éstas puedan sobrevivir en situaciones de estrés. Algunas de estas proteínas "protegidas" pueden tener un papel importante en la traducción de señales proliferativas y antiapoptóticas²⁵. La alteración de estas proteínas provocará la acumulación de sustancias xenobióticas que provocarán la destrucción celular. Recientemente se han descrito chaperonas de localización extracitoplasmática cuya función no se encuentra bien definida. Un número importante de proteínas implicadas en la progresión tumoral (IGFR1, ErbB2, VEGFR2, Raf-1, Raf-2, MAP cinasa y Akt, entre otras) son estabilizadas por el complejo Hsp90, por lo tanto actuando contra dicho complejo seremos capaces de inhibir simultáneamente múltiples vías de señalización²⁶.

La **17-AAG** (ansamicina 17-alanino-17-demetoxy-geldamicicin) ha demostrado *in vivo* que puede inhibir la función de Hsp90 e inducir la

degradación de sus proteínas diana. Las proteínas que se han mostrado más sensibles a 17-AAG son HER-2, Raf-1 y los receptores de andrógenos y estrógenos. En un estudio fase I con escalada de dosis, se observó actividad antitumoral en pacientes con cáncer de próstata, con una toxicidad tolerable, básicamente transaminitis y trombocitopenia²⁷. Dado que HER-2 ha demostrado ser la proteína diana más sensibles a Hsp90 en estudios con animales, se ha iniciado un estudio fase I/II con la combinación de 17-AAG y trastuzumab.

4. Antiangiogénicos. Tal como se ha mencionado previamente la angiogénesis es un factor muy importante para el desarrollo y proliferación tumoral. También sabemos que el factor de crecimiento vascular endotelial se encuentra sobreexpresado en enfermos con cáncer de próstata. Disponemos así mismo de un anticuerpo humanizado que ha demostrado actividad y mejoría la supervivencia en distintos tumores tales como el cáncer de colon, mama o pulmón. Recientemente un estudio fase II realizado por el grupo CALGB reportó una actividad en cuanto a respuestas de PSA con la combinación de docetaxel y bevacizumab del 77% con un tiempo a la progresión de 10 meses. Por este motivo en la actualidad se está realizando un estudio fase III en el que se compara la combinación de docetaxel-prednisona con o sin bevacizumab²⁸.

5. Inhibidores de factores de crecimiento

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encuentra expresado en las células del cáncer de próstata, especialmente en la fase de hormonorresistencia²⁹. Se han ensayado diversas moléculas que inhiben EGFR, como es el caso de Cetuximab (dirigido al dominio externo de la región ligando del EGFR), Gefitinib (que inhibe el dominio tirosina quinasa intracelular del receptor)³⁰ o Trastuzumab (anticuerpo monoclonal contra HER-2/neu)^{31,32}. Distintos estudios preclínicos han sugerido que podrían ser moléculas a tener en cuenta en el tratamiento de esta enfermedad sin embargo, los resultados han sido decepcionantes en estudios clínicos. El National Cancer Institute está llevando a cabo un estudio fase II con docetaxel y erlotinib (inhibidor del dominio tirosina quinasa) en pacientes ancianos.

Se ha demostrado que el factor de crecimiento de las plaquetas (PDGF) y su receptor (PDGFR) se expresan en células tumorales

prostáticas, pero no en células normales³³. Imatinib (inhibidor de PDGFR) demostró estabilización del PSA de 9 pacientes en un estudio fase II³⁴. En un estudio fase I se objetivaron disminuciones de PSA superiores al 50% en el 38% de los pacientes con la combinación Imatinib-Docetaxel³⁵.

El receptor del factor de crecimiento insulina-like (IGF-IR) aumenta a medida que la enfermedad progresiona, especialmente cuando pasa de ser hormonosensible a hormonorresistente. El A12 (anticuerpo monoclonal contra IGF-IR) ha demostrado disminuir la velocidad de crecimiento del tumor y aumentar la eficacia del docetaxel en modelos celulares^{36,37}.

6. Inhibidores de histona deacetilasa

Las histonas son estructuras proteicas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Su acetilación está regulada por las histonas deacetilasas (HDAC) y se asocia a un incremento de la transcripción génica. En las células malignas, la expresión de HDACs está incrementada³⁸. Su mecanismo puede ser transcripcional por metilación del ADN o no transcripcional, estabilizando el huso mitótico mediante su acetilación.

SAHA (suberoaniline de hidroxámico) es un inhibidor de HDCA que demostró en modelos animales aumentar la diferenciación y parar el crecimiento de células tumorales. En un estudio fase I SAHA demostró inhibir HDCA y en consecuencia tener actividad antitumoral, con una toxicidad aceptable. Las toxicidades limitantes de dosis fueron fatiga, anorexia, deshidratación y diarrea³⁹.

7. Factor de hipoxia

Las células cancerígenas tienen mayor capacidad de proliferación en medios hipóticos que las células normales y utilizan la glucosa de una forma diferente. El factor de hipoxia inducible (HIF) es el principal responsable de que las células tumorales puedan sobrevivir en medios hipóticos, utilizar la glucosa para conseguir energía y promover la angiogénesis. Las nuevas terapias específicas para bloquear HIF están emergiendo en estos últimos años.

8. Células madre

Estudios recientes han demostrado que existen células pluripotenciales

en el cáncer de próstata. Esto explicaría las enormes diferencias que existen entre los tumores de distintos individuos y sus dispares respuestas a los mismos tratamientos. Actualmente se sabe que estas células representan menos del 0,01% de todas las células tumorales⁴⁰. Estas células han sido aisladas de tumores primarios y poseen la mayoría de las características de las células madre pero con una capacidad de invasividad aumentada. Además se pueden detectar mediante métodos de inmunohistoquímica y poseen de forma simultánea una gran clonidad coincidiendo con una elevada capacidad tumorogénica. Parece pues importante desarrollar fármacos que sean capaces de actuar a nivel de las raíces tumorales y no a nivel del bosque, destruyendo las ramas y facilitando la aparición de raíces resistentes⁴¹.

9. Oligonucleótidos antisentido

Desde hace ya unos años se conoce que las secuencias de una cadena de ADN se unen a una cadena complementaria mediante lo que se denomina hibridización. Además también sabemos que las células tumorales a través de mecanismos de sobreexpresión son capaces de producir una mayor cantidad de ARN y consecuentemente una mayor cantidad de proteína. Si somos capaces de sintetizar oligonucleótidos complementarios de ADN estos se podrán unir a las hélices de ARN por lo que se frenará la sobreproducción de proteínas⁴².

10. Otras sustancias relacionadas con los inhibidores de la invasión tumoral y de las metástasis son el marimastat⁴³, la talidomida⁴⁴, la endostatina⁴⁵ e incluso la suramina³¹. Dentro de este grupo nos gustaría destacar la endotelina-1, es una sustancia que modula el crecimiento de la célula prostática y con importantes efectos vasoconstrictores. Distintos estudios la han implicado en la progresión y en las metástasis óseas. En la actualidad disponemos de una molécula que interacciona con el receptor de las endotelinas, se denomina atrasentan. Sin embargo, la mayoría de estudios fase II y fase III realizados con esta molécula únicamente han demostrado una mejoría en el tiempo a la progresión. Recientemente un metaanálisis realizado sobre el atrasentan demuestra que prolonga el tiempo a la progresión en un 19% ($P = .002$), provoca una disminución de las fosfatasas alcalinas ($P = .001$), y mejora la calidad de vida ($P = .003$), con relación al inicio del dolor óseo y al tiempo a la progresión bioquímica⁴⁶. Los efectos secundarios más comunes son la rinitis, el edema periférico y cefalea. En la actualidad

existe un estudio fase III (SWOG-S0421) en enfermos afectados de un CPHR con enfermedad ósea y en el que se compara la eficacia de la combinación de docetaxel con prednisona con o sin atrasentan. Los objetivos principales de este estudio son el tiempo libre de progresión.

Como agente único la talidomida se ha evaluado en estudios fase II empleando dos niveles de dosis: nivel elevado (1200 mg/día) y dosis bajas (200 mg/día). Sorprendentemente, se observaron respuestas a dosis bajas (18%) frente a ninguna respuesta a dosis elevadas⁴⁷. Un estudio ha evaluado la combinación de docetaxel con o sin talidomida⁴⁸. Este estudio reportó una tasas de respuestas del 53% para la combinación frente a un 37% para el docetaxel, sin embargo se observó una mayor tasa de efectos tromboembólicos⁴⁹.

AGENTE	MECANISMO DE ACCION
EXISULIND	INHIBIDOR DEL GMP-CICLICO
CALCITRIOL	METABOLITO DE LA VITAMINA D – INDUCTOR DE DIFERENCIACION
TALIDOMIDA	ANTI-ANGIOGENICO
ERLOTINIB	INHIBIDOR DEL EGFR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR)
IMATINIB	INHIBIDOR DEL PDGF-R (PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR), BCR-ABL, C-KIT
BEVACIZUMAB	ANTI- VEGF (VASCULAR ENDOTELIAL GROWTH FACTOR), ANTIANGIOGENESIS
GEFITINIB	INHIBIDOR DEL EGFR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR)
CELECOXIB	ANTI-COX2
BORTEZOMIB	INHIBIDOR DEL PROTEOSOMA
OBLIMERSEN	OLIGONUCLEOTIDO ANTI-SEN TIDO ANTI-BCL-2
ATRASENTRAN	ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA A (ET-A)

Otros Citostáticos en Fase de Desarrollo

En la actualidad se están desarrollando citostáticos prometedores en cáncer de próstata. Éstos son:

Grupo de las Epotilonas

Las epotilonas son unos nuevos inhibidores de los microtúbulos que han demostrado eficacia preclínica en células tumorales resistentes o no a los taxanos⁵⁰. Además, los estudios *in vitro* demuestran que su actividad se centra fundamentalmente en el microtúbulo inhibiendo la despolarización. En la actualidad existen dos epotilonas, la más desarrollada es la del grupo BMS. En un estudio fase II, 92 pacientes fueron aleatorizados a recibir **Ixabepilona** (análogo de la epotilona B) con o sin estramustina⁵¹. Se consiguieron respuestas de PSA en el 48% del brazo ixabepilona y en el 69% del brazo combinación. Respuestas en enfermedad medible fueron más frecuentes en el brazo de combinación (48% vs 32%). El estudio reportó una elevada incidencia de neuropatía.

Un estudio publicado por Chou⁵², demuestra la actividad de las epotilonas al fallo de taxanos, sin embargo en el estudio mencionado anteriormente los enfermos que presentaban progresión a primera línea de epotilona y que recibieron tratamiento con docetaxel presentaron una tasa de respuestas inferior por lo que el concepto de que no existe resistencia cruzada es realmente un poco cuestionable.

Otro análogo de la epotilona B es la **Patupilona**, que obtuvo una respuesta parcial en 7 pacientes de 45, 3 de los cuales habían recibido QT con taxanos previamente⁵³. Un estudio está comparando ixabepilona con mitoxantrone en segunda línea de CPHR con datos preliminares que apuntan a una eficacia similar.

Satraplatino

Es un análogo del platino que se administra vía oral. En un ensayo fase III, que se cerró de forma prematura comparó la combinación satraplatino-prednisona frente a prednisona sola en 50 varones con CPHR que no habían recibido quimioterapia previamente. La combinación aumentó significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con prednisona sola⁵⁴ (5.2 meses vs 2.5 meses, p = 0.023) y la respuesta de PSA (33.3% vs 8.7%, p = 0.046). Se ha completado un estudio aleatorizado en segunda línea de cuyos resultados nos encontramos pendientes de publicación (**Satraplatino and Prednisone Against Refractory Cancer or SPARC**), que se inició en el 2003 y cuya variable principal es tiempo hasta la progresión. En este estudio se han incluido 912 enfermos

y se han estratificado en función del estado general, la presencia o ausencia de dolor y el tipo de progresión. Comunicado en ASCO la próstata de este año 2007, este estudio, aporta beneficios en términos de tiempo a la progresión en segunda línea después de docetaxel, mitoxantrone u otros.

Conclusiones

En conclusión, el CPHR es una enfermedad heterogénea en la que los oncólogos debemos implicarnos cada vez más y trabajar de forma conjunta con los urólogos en beneficio del propio enfermo. Además deben de unificarse los criterios de evaluación de la enfermedad. En este sentido, un trabajo recientemente publicado establece las recomendaciones de los principales investigadores americanos para reportar las respuestas y la duración de la misma en este grupo de enfermos⁵⁵. Debemos hacer énfasis en que los dos estudios antes mencionados (SWOG 9916 y TAX 327) son los primeros estudios que demuestran una mejoría en la supervivencia frente a otro tratamiento de quimioterapia también activo en esta enfermedad. Nos gustaría remarcar que en estos dos estudios la mediana de supervivencia conseguida por la rama control (mitoxantrone y prednisona), es superior a la descrita en los estudios fase III previos con dicha combinación. Estos resultados se podrían explicar por dos motivos:

1. Existe una migración en los estudios clínicos incluidos, de manera que mientras en estudios anteriores sólamente incluían pacientes con CPHR sintomáticos, tanto en TAX 327 como en SWOG 9916 se han incluido pacientes asintomáticos, que fueron considerados CPHR únicamente por progresión bioquímica (de PSA).
2. El otro motivo podría explicarse debido al efecto de cruzamiento de ramas, de modo que los pacientes que progresaban al esquema control pueden ser tratados seguidamente con las combinaciones de docetaxel. Para los próximos estudios fase III en CPHR, el esquema control a superar, será la combinación de docetaxel con prednisona.

Bibliografía

- 1.** Carroll PR, Kantoff P, Balk W, et al. *Overview consensus statement. Newer approaches to androgen deprivation therapy in prostate cancer.* Urology 2002;60(suppl).1.
- 2.** Chodak GW, Keane T, Klotz L. *Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate.* Urology 2002;60,201.
- 3.** Ampler LC, Agus DB, LeDuc C et al. *Dysregulated expression of androgen-independent prostate cancer xenograft model CWR22-R1.* Cancer Res 2000. 60:6134-6141.
- 4.** Mouses S, Wagner U, Chen Y et al. *Failure of hormone therapy in prostate cancer involves systematic restoration of androgen responsive genes and activation of Rapamycin sensitive signaling.* Oncogene 2001. 20:6718-6723.
- 5.** Kelly WM, Scher HI. *Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome.* J Urol 1993;149,607.
- 6.** Small EJ, Vogelzang NJ. *Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm.* J Clin Oncol 1997;15,382.
- 7.** Fossa SD, Slee PH, Braussi M et al. *Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III of the European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary group.* J Clin Oncol 2001;19:62-71.
- 8.** Yagoda A. *Cytotoxic agents in prostate cancer: an enigma.* Sem Urol 1983;1:311-320.
- 9.** Eisenberger MA, Abrams JS. *Chemotherapy for prostatic carcinoma.* Sem Urol 1988;6:303-310.
- 10.** Yagoda A, Petrilak D. *Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer.* Cancer Suppl 1993;71:1098-1109.
- 11.** Atkins JN, Muss HB, Case D. *High-dose 24-hour infusion of 5 fluorouracil in metastatic prostate cancer: a phase trial of the Piedmont Oncology Association.* Am J Clin Oncol.1991;14:526-529.
- 12.** Abratt RP, Brune D, Melletios-Athanassios D et al. *Randomized phase III study of iv vinorelbine plus hormonotherapy versus hormonotherapy alone in hormonorefractory prostate cancer.* An Oncol 2004;15:1613-1621.
- 13.** Scher HI, Logothetis CJ. *Management of androgen-independent prostatic cancer. Principles and practice of genitourinary oncology (In: Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange PH) Lippincott-Raven Publishers.* 1997.Philadelphia.599-612.

- 14.** Small EJ, Marshall ME, Reyno L, et al. *Superiority of suramin + hydrocortisone over placebo + hydrocortisone: Results of a multicenter double blind phase III study in patients with hormone refractory prostate cancer.* Proc Am Soc Clin Oncol. 1998;308^a(1187abs).
- 15.** Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. *Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A canadian randomized trial with palliative end points.* J Clin Oncol 1996; 14:1756-1764.
- 16.** Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T, Panzarella T, Smith TJ, Warde P, et al. *Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a canadian randomized trial with palliative end points.* J Clin Oncol. 1998;16:2272-2279.
- 17.** Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al. *Hydrocortisone With or Without Mitoxantrone in Men With Hormone-Refractory Prostate Cancer: Results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study.* J Clin Oncol 1999;17:2506-2513.
- 18.** Berry W, Dakhlil S, Modiano M et al. *Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer.* J Urol 2002;168:2439-2443.
- 19.** Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. *Randomized double-blind controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain.* J Clin Oncol. 2003;21: 3335-3342.
- 20.** Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H , et al. *Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial.* J Clin Oncol 1999; 17:3160-3166.
- 21.** Petrylak DP, Tangem CM, Hussain MHA et al. *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.* New Engl J Med 2004, 351:1513-1520.
- 22.** Tannock IF, Wit de R, Berry WR et al. *For the TAX 327 investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.* New Engl J Med 2004, 351:1502-1512.
- 23.** Simons J. *Gene therapy approaches to prostate cancer. I Combined Symposium in breast and prostate cancer.* Barcelona. 1999.
- 24.** Simons JW, Marshall FF. *The future of gene therapy in the treatment of urologic malignancies.* Urol Clin North Am 1998; 25:23-38.

- 25.** Di Paola RS, Weiss RE, Cummings KB, et al. *Effect of 13-cis-retinoic acid and alpha-interferon on transforming growth factor beta 1 with rising prostate-specific antigen.* Clin Cancer Res 3:1999-2004,1997.
- 26.** Marks P, Rifkind RA, Richon VM, et al. *Histone deacetylase and cancer: causes and therapies.* Nat Rev Cancer 2001 1:194-2002 .
- 27.** Solit DB, Scher HI, Rosen N. *Hsp90 as a therapeutic target in prostate cancer.* Semin Oncol 2003, 30:709-716.
- 28.** Picus J, Halabi S, Rini B, et al. *The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prostate cancer: interim results of CALGB 900006.* Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2005;1578.Abstract.
- 29.** Ye D, Medelsohn J, Fan Z, et al. *Androgen and epidermal growth factor down-regulates cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 and co stimulates proliferation of MDA PCa 2a and MDA PCa 2b prostate cancer cells.* Clin Cancer Res 1999;5:2171-77.
- 30.** Canil CM, Moore MJ, Winquist E, et al. *Randomized phase II study of two doses of gefitinib in hormone-refractory prostate cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-clinical trials group.* J Clin Oncol 2005;23(3):455-60.
- 31.** Ziada A, Barqawi A, Glode LM, et al. *The use of trastuzumab in the treatment of hormone-refractory prostate cancer; phase II trial.* Prostate 2004;60(4):332-7.
- 32.** Lara Jr PN, Chee KG, Longmate J, et al. *Trastuzumab plus docetaxel in HER-2/neu-positive prostate carcinoma: final results from the California cancer consortium screening and phase II trial.* Cancer 2004;100(10):2125-31
- 33.** Mueller E, Smith M, Sarraf P, et al. *Effects of ligand activation of peroxisome proliferators-activates receptor gamma in human prostate cancer.* Proc Natl Acad Sci 2000;97:10990-5.
- 34.** Rao K, Oodin S, Levitt MJ, et al. *A phase II trial of imatinib mesylate in patients with prostate specific antigen progression after local therapy for prostate cancer.* Prostate 2005;62(2):115-22.
- 35.** Chatta GS, Fakih M, Belani CP, et al. *Phase I pharmacokinetic (PK) study of daily imatinib (ST1571) in combination with every 3 week docetaxel for patients with advanced solid tumours.* Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:144 (abstr 577).
- 36.** Wu JD, et al. *In vivo effects of the human type I insulin-like growth factor receptor antibody A12 on androgen-dependent and androgen-independent xenograft human prostate tumors.* Clin Cancer Res 2005;11:3065-74.

- 37.** Goetsch et al. *A recombinant humanized anti-insulin-like growth factor receptor type I antibody (h7C10) enhances the antitumor activity of vinorelbine and anti-epidermal growth factor receptor therapy against human cancer xenografts.* Intl J Cancer 2005;113:316-328.
- 38.** Butler LM et al. *Suberoylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, suppresses the growth of prostate cancer cells in vitro and in vivo.* Cancer Res.200;60:5165-5170.
- 39.** Kelly WK et al. *Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer.* J Clin Oncol.2005;23:3923-3931.
- 40.** Collins AT, Habib FK, Maitland NJ, NealDE. *Identification and isolation of human-prostate epithelial stem cells based on?2?1-integrin expression.* J Cell Sci 2001;114: 3865-72
- 41.** Maitlan NJ and Collins AT. *A tumor stem cell hypothesis for the origins of prostate cancer* B J U Intern 2005 96:1219-23
- 42.** Hudziak RM, Barofsky E, Barofsky DF, et al: *Resistance of morpholino phosphoro-diamidate oligomers to enzymatic degradation.* Antisense Nucleic Acid Drug Dev 1996, 6: 267-272.
- 43.** Eisenberger MA. *Systemic approaches for prostate cancer. ASCO Educational Book,* Spring 1999;484-491.
- 44.** Bauer K, Dixon S, Figg W. *Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires activation which is species specific.* Biochem Pharmacol. 1998; 55:1827-1834.
- 45.** O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. *Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth.* Cell 1997;88:277-285.
- 46.** Vogelzang NJ, Nelson JB, Schulman C, et al. *Meta-analysis of clinical trials Atrasentan 10 mg in metastatic hormone refractory prostate cancer.* Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. 2005;4563. Abstract.
- 47.** Figg WD, Dahut W, Duray P, et al: *A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer.* Clin Cancer Res7: 1888-1893, 2001.
- 48.** Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al: *Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer.* J Clin Oncol 22: 2532-2539, 2004.
- 49.** Horne MK, Figg WD, Arlen P, et al: *Increased frequency of venous thromboembolism with the combination of docetaxel and thalidomide in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer.* Pharmacotherapy 23: 315-318, 2003.

- 50.** Ioffe ML, White E, Nelson DA, et al. *epothilone induced cytotoxicity is dependent on p53 status in prostate cells*. Prostate 2004;61(15):243-7.
- 51.** Galsky MD, Small EJ, Oh WK, et al. *Multi-institutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer*. J Clin Oncol 2005;23(7):1439-46.
- 52.** Chou TC, Dong H, Zhang X et al. *Therapeutic cure against human tumor xenografts in nude mice by microtubule stabilization agent, fludelone, via parenteral or oral route*. Cancer Res.2005 Oct 17;65(20):9445-54.
- 53.** Hussain A, Dipaola RS, Baron AD, et al. *A phase II trial of weekly EP0906 in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*; June 5-8, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 4563.
- 54.** Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, et al. *Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer*. Oncology 2005;68(1):2-9. Epub 2005 Feb 28.
- 55.** Bubley GJ, Michael Carducci M, Dahut W et al. *Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical Trials in Androgen-Independent Prostate Cancer: Recommendations From the Prostate-Specific Antigen Working Group*. J Clin Oncol 1999, 117: 3461-3467

Seguimiento del Paciente

capítulo

Recomendaciones de Seguimiento tras Cirugía, Braquiterapia, RTE y HT

Carmen Salas Buzón - Lucía Gutiérrez Bayard

Servicio de Oncología Radioterápica

HOSPITAL DEL PUERTA DEL MAR. CÁDIZ

CONTENIDO

Finalidad de la vigilancia • Medios de vigilancia • Recomendaciones
de seguimiento • Directrices

Finalidad de la Vigilancia

La vigilancia en los pacientes con cáncer tiene por objeto:

- La detección precoz de la recidiva local o de la metástasis. Si es local para ofertar la posibilidad de un tratamiento curativo, ó si traduce una diseminación metastásica para indicar una terapéutica precoz, cuya eficacia será superior a un tratamiento diferido, en términos de calidad de vida y de prevención de complicaciones graves.
- La vigilancia de la evolución de los efectos secundarios del tratamiento, particularmente en las primeras consultas e instaurar tratamiento específico.
- Dar al paciente la necesaria sensación de estar siendo atendido y acompañado en su enfermedad.
- Recoger información adecuada acerca de los logros de los tratamientos y la evolución de la enfermedad.
- Determinar el valor de factores pronósticos, principalmente la concentración del antígeno prostático específico (PSA) y su tiempo de duplicación (PSADT)¹.

Medios de Vigilancia

VIGILANCIA CLÍNICA

- Interrogatorio en búsqueda de síntomas de evolución de la enfermedad (signos de obstrucción vesico-prostática, dolores óseos, signos de compresión vascular o linfática).
- Examen general: coloración cutáneo-mucosa, áreas ganglionares, palpación abdominal, examen del esqueleto).
- Tacto rectal².

- Evaluación de morbilidad y de complicaciones de los tratamientos efectuados tanto físicos como psicológicos.

VIGILANCIA BIOLÓGICA

Marcadores tumorales

- PSA en el seguimiento después del tratamiento

El PSA, una proteína sérica producida por la próstata es la herramienta más poderosa en el seguimiento del cáncer de próstata. Fue aprobada con este fin por la FDA en 1986⁴. Puesto que el PSA está habitualmente elevado cuando el epitelio de la próstata sufre una transformación maligna, se ha usado en la detección precoz de la enfermedad y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. La *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel* (ASTRO) publicó en un panel de consenso en 1997 las pautas de seguimiento del PSA tras radioterapia externa (RTE) recomendando la medición de la concentración del PSA total cada 3-4 meses durante los primeros dos años del seguimiento y a continuación cada 6 meses¹.

Con posterioridad, otros autores han ajustado el periodo para la determinación del primer PSA sérico después de RTE a 2-3 meses tras el tratamiento, cada 6 meses durante los 3-5 años posteriores y después anualmente. En caso de elevación del PSA se recomienda realizar un nuevo control antes de los 3 meses para certificar la anomalía y estimar el tiempo de duplicación del valor del PSA (PSADT)^{2,3,5}.

La determinación del PSA libre no tiene indicación en el seguimiento después del tratamiento, salvo en aquellos pacientes con inicial vigilancia activa a los que se propone un tratamiento curativo.

Bioquímica sanguínea

- Transaminasas

Se recomienda el control de las transaminasas GOT, GPT y GGT en caso de tratamiento con un antiandrógeno no esteroideo a 1, 3 y 6 meses desde el inicio de la toma de la medicación o en caso de sintomatología digestiva.

- Creatinina en sangre

Se recomienda en caso de tumor localmente avanzado o cuando existe signos de invasión o compresión ureterales.

◆ Testosteronemia en sangre

De valor exclusivamente en pacientes sometidos a deprivación hormonal exclusiva por tumores avanzados o en el escenario de la recuperación de la función hormonal tras suspensión de deprivación hormonal asociada o no a RT radical. Clásicamente una castración eficaz se define por una testosteronemia inferior a 0,17 nmol/dl. Esta definición es válida después de orquiektomía, bajo bloqueo androgénico completo o bajo agonista LH-RH sólo. Sin embargo, no se aplica a pacientes que reciben sólo un antiandrógeno. La dosificación sistemática de la testosteronemia no está recomendada en pacientes tras RT radical o braquiterapia⁵.

ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO: BIOPSIA POSTRATAMIENTO

◆ Biopsia de la anastomosis tras prostatectomía total

Indicada cuando existe sospecha de recidiva local. No está recomendada de rutina por la gran cantidad de falsos negativos y porque su positividad no excluye enfermedad metastásica. El estado patológico, grado de Gleason y tiempo de duplicación del PSA posterior a la cirugía son factores predictivos de recidiva que intervienen en la decisión de hacer una biopsia. Con un PSA <0,5 ng/ml la tasa de falsos positivos disminuye y aumenta con una modificación en el tacto rectal o la existencia de una lesión perianastomótica en la ecografía⁶.

◆ Biopsia de la próstata tras RTE

Tras RTE no existe un criterio o recomendación unánime sobre el papel de la biopsia prostática como método para evaluar el control tumoral. Uno de los primeros autores que profundizaron en el papel de la biopsia prostática tras RTE en el cáncer de próstata ha sido Crook. En una serie prospectiva de pacientes con cáncer de próstata T1-T4, estudió el control tumoral tras RTE, correlacionando los resultados de la biopsia transrectal ecodirigida realizada tras 12 meses del tratamiento con el tacto rectal, PSA y ecografía transrectal. Considera que la biopsia prostática transrectal ecodirigida realizada de forma sistemática podría ser eficaz para evaluar el control tumoral. En una publicación posterior sobre 226 pacientes T1-T4 sometidos a biopsia secuencial tras RTE, describe que a 13 meses de la RTE la incidencia de biopsias positivas fue de un 51% pero se redujo al 30% en las biopsias obtenidas a los 30 meses, esto es, entre un 30-40% de las biopsias secuenciales positivas con el tiempo frecuentemente se negativizaban, recomendando un tiempo óptimo para la

realización de la biopsia de 24 a 30 meses⁷.

Existe sin embargo un problema en la compleja interpretación de la biopsia postratamiento. Incluso en centros con patólogos especializados, casi un 40% puede definirse como indeterminadas. Las técnicas más modernas de tinciones inmunohistoquímicas para PSA, antígeno de proliferación nuclear y queratinas de alto peso molecular, han aumentado la sensibilidad y especificidad de las biopsias dadas como positivas y la correlación del estatus de la biopsia con el PSA posradioterapia⁸. La ASTRO, en el panel de consenso de 1999 sobre directrices de biopsia efectuada a más de dos años tras braquiterapia o RTE, para valorar el éxito del tratamiento recomienda, que no es necesaria como patrón de seguimiento standar en tumores precoces prostáticos, ya que no parece añadir beneficio a los datos proporcionados por el control secuencial del PSA (figura 1). La excepción es cuando existe un ascenso del PSA tras RT, con posibilidad de tratamiento local, como prostatectomía de rescate⁹.

RECOMENDACIONES PARA RE-BIOPSIA TRAS RADIOTERAPIA

CONSENSO ASTRO 1999

- Las tasas de rebiopsias negativas realizadas a más de 2,5 años del tratamiento con radioterapia en tumores T1 y T2 oscilaron entre un 62% y un 80%.
- No se puede evaluar suficientemente la exactitud de las re-biopsias a 2,5 años para determinar la erradicación del tumor, porque con los datos de los pacientes aportados no encuentran correlación entre los resultados de las biopsias y la ausencia a largo plazo de crecimiento del tumor. Usada en ausencia de elevación de PSA tras radioterapia como el *end point* más riguroso de erradicación total del tumor, la información proporcionada por la re-biopsia de próstata no se muestra como un potente predictor de erradicación del tumor.
- No son necesarias rebiopsias sistemáticas en el seguimiento standar de los pacientes sometidos a RT. Esta no parece añadir beneficios a los datos proporcionados por la medición secuencial del PSA. La excepción la constituyen los pacientes con elevaciones de PSA, susceptibles de tratamiento de rescate.
- La rebiopsia de próstata es una herramienta potente en el campo de la investigación.
- No debe realizarse antes de dos años de la RT. En el espécimen de la biopsia debe definirse con claridad las muestras negativas de las positivas y de las que muestran cambios secundarios por RT. Se deben usar la información proporcionada por las rebiopsias para ayudar a comprender como los efectos hormonales sobre el epitelio prostático sumados a los efectos de la radioterapia puede predecir la eventual erradicación tumoral.

Figura 1. Guía para re-biopsia prostática tras radioterapia. Panel de Consenso ASTRO⁹.

Zelefsky y col. publican los resultados a largo plazo de control bioquímico en una serie de pacientes sometidos a radioterapia tridimensional conformada (RTC-3D). Efectuaron 300 biopsias a los tres años de finalizar la radioterapia. Se clasificaron como positivas (adenocarcinoma de próstata sin cambios debidos al tratamiento), negativas (sin tumor) o con severos cambios inducidos por el tratamiento (células residuales tumorales con cambios por RT). Analizaron los diferentes niveles de dosis empleados y efectuaron una estratificación en función de los diversos grupos de riesgo (Tabla 1). La tasa de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años para los pacientes con biopsia negativa, con biopsia positiva con cambios por el tratamiento y con biopsia positiva fueron del 55%, 47% y 11% respectivamente ($p < 0,001$). Las conclusiones fueron que las biopsias negativas tras el tratamiento de RTC-3D se correlacionaban con resultados duraderos de control bioquímico. Los pacientes con biopsias positivas con cambios extensos postratamiento, experimentaban unos valores de supervivencia libre de recidiva bioquímica similar a los pacientes con biopsias negativas¹⁰.

Tabla I- Correlación de la positividad de biopsias tras RTC- 3D con los niveles de dosis, grupos pronóstico y deprivación androgénica. Experiencia del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (Zelefsky, M. y cols, 2004)¹⁰.

Características del grupo	Biopsia postradioterapia			
	Positivo	Efectos del tio	Negativo	Total
Dosis				
81 Gy	10 (14%)	43 (58%)	21 (28%)	74
75,6 Gy	27 (20%)	69 (49%)	43 (31%)	138
70,2 Gy	15 (22%)	36 (53%)	17 (25%)	68
	15 (58%)	8 (31%)	3 (11%)	26
Grupos pronóstico				
Favorable	10 (15%)	16 (25%)	39 (60%)	65
Intermedio	27 (23%)	26 (22%)	65 (55%)	118
Desfavorable	30 (24%)	42 (34%)	51 (42%)	123
Deprivación androgénica neo adyuvante				
Si	55 (29%)	53 (8%)	80 (43%)	188
No	12 (10%)	31 (26%)	75 (64%)	118

Vance y col. investigan el valor pronóstico de la biopsia a los dos años de finalizada la radioterapia externa para predecir el fracaso bioquímico definido por nadir de PSA + 2, en una serie de 164 pacientes tratados con

escalada de dosis del ensayo aleatorio fase III 93-001 del M. D. Anderson Cancer Center, de los cuales 84 pacientes fueron asignados al brazo de 70 Gy y 80 pacientes al de 78 Gy.

Las biopsias de próstata se clasificaron en cuatro categorías: negativa (sin células tumorales), células atípicas (células sospechosas o malignas), efecto del tratamiento ET (células con cambios del tratamiento) y carcinoma (células de adenocarcinoma sin células con cambios por tratamiento). Analizaron el valor pronóstico de los resultados de la biopsia a dos años del tratamiento para el eventual fallo bioquímico a 10 años y la supervivencia global, además de otros factores como Gleason, estadio tumoral, PSA previo al tratamiento, grupo de riesgo y dosis de radioterapia¹¹.

Evidencian la dificultad en la interpretación de las biopsias postratamiento destacando que no existe un método estándar reconocido, aunque les parece razonable agrupar las células atípicas sospechosas y las que tienen cambios postratamiento, ya que un 30% de éstas se negativizan con el tiempo.

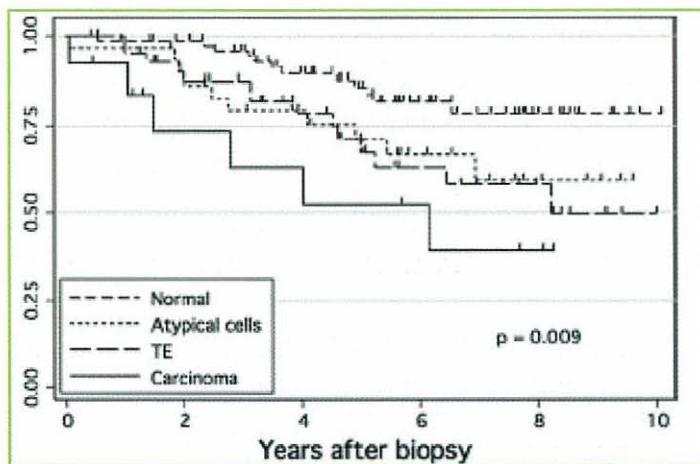
No encuentran diferencias significativas en los resultados de la biopsia entre los brazos de tratamiento con dos niveles diferentes de dosis (70 Gy vs 78 Gy), aunque otros estudios han demostrado que el porcentaje de biopsias positivas disminuye con dosis más altas de radiación.

Usando la definición de fallo bioquímico nadir PSA + 2, encuentran una asociación significativa entre resultado de la biopsia (células de adenocarcinoma) y un eventual fallo bioquímico a lo largo de años (figura 2). No recomiendan la realización de biopsia posradioterapia como método estándar en el seguimiento del cáncer de próstata, pero sugieren que al asociarla con RNM y cinética del PSA podrá ayudar a instaurar tratamientos de rescate en pacientes más jóvenes.

Actualmente, la biopsia postratamiento se recomienda en pacientes con sospecha de recidiva local cuando existan expectativas de tratamientos de rescate^{9,11}. No existen criterios homogéneos y consensuados publicados para establecer la biopsia posradioterapia como método de valoración de respuesta al tratamiento.

Figura 2- Fallo bioquímico en el tiempo: nadir PSA + 2, estratificados por histología de biopsia de próstata. TE: carcinoma con efecto del tratamiento.

(Dr. Wasset Vance, Anderson Cancer Center, Houston, 2007)¹¹



TÉCNICAS DE IMAGEN

Ecografía tras prostatectomía total

La interpretación de las imágenes ecográficas endorrectales están sometidas a las variaciones anatómicas de la anastomosis uretrovesical y a la ausencia de imágenes específicas de la recidiva. Después de cirugía, RTE o braquiterapia, la ecografía prostática no se recomienda de rutina.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea no se recomienda en el paciente asintomático, salvo cuando de su resultado dependa la indicación de un tratamiento radical o no. Está indicada si existe dolor óseo, o si se observa una elevación rápida del PSA o éste sube por encima de 5 ng/ml en pacientes tratados con cirugía o radioterapia, o de 20 ng/ml en pacientes no tratados. El control gammagráfico, de un paciente metastásico tratado con hormonoterapia, se recomienda cuando aparece sintomatología clínica o elevaciones marcadas de PSA^{3,5}.

TAC

Se recomienda la realización de una TAC abdominal para el seguimiento de la enfermedad ganglionar tratada previamente o para el diagnóstico

de recidiva ganglionar tras prostatectomía radical^{3,5}.

RMN

Puede sustituir a la TAC en el seguimiento de la enfermedad ganglionar. En los pacientes asintomáticos estas exploraciones (TAC, RMN) pueden omitirse si la concentración sérica del PSA es inferior a 30 ng/ml⁵. Está indicada en caso de sospecha de enfermedad metastásica vertebral.

Densitometría ósea

Está recomendada en el estudio inicial de pacientes susceptibles de recibir bloqueo hormonal largo tiempo y cada 3 ó 5 años posteriormente⁵.

Programa de Seguimiento

DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO DE INTENCIÓN CURATIVA

Tras prostatectomía radical

- ◆ Valoración clínica

La primera revisión clínica debe realizarse al mes de la cirugía, para valorar complicaciones inmediatas, mediante anamnesis dirigida, exploración física, control bioquímico con pruebas de función hepática y renal.

- ◆ Tacto rectal

El valor del tacto rectal tras prostatectomía es débil. Una anomalía en el tacto rectal después de cirugía está siempre asociada a una elevación del PSA. El examen rectal digital se recomienda en caso de PSA detectable, si se trata de un tumor de alto grado o si el riesgo de recidiva local es grande^{2,3,5}.

- ◆ PSA total

Se recomienda un primer PSA sérico antes de 2 meses; el segundo a los seis meses, si el PSA posterior es indetectable un control semestral los 5 primeros años y posteriormente anual^{2,3,5}.

Se puede controlar más frecuentemente en función de factores de riesgo de recidiva. Cuando no existe cáncer residual, el PSA desciende rápidamente tras la cirugía hasta un nivel indetectable (<0,1 ng/ml). El nadir del PSA (valor más bajo del PSA) óptimo es <0,1 ng/ml. Los valores de PSA comprendidos entre 0,1 y 0,2 ng/ml no se definen completamente

como recidiva bioquímica, ya que la persistencia de tejido benigno prostático podría explicar la detectabilidad del PSA. Un umbral superior a 0,2 ng/ml es compatible con recidiva biológica. Según los datos recientemente publicados por la Asociación Americana de Urología, se define como recidiva bioquímica un PSA inicial mayor o igual a 2 ng/ml con un segundo control de PSA superior a 0,2 ng/ml¹².

- ◆ Cinética del PSA: Tiempo de duplicación del PSA (PSADT) y velocidad del PSA (PSAV)

El PSADT indica el tiempo que transcurre para que el PSA doble su valor y la PSAV indica la rapidez en el incremento del PSA en un período de tiempo. La cinética del PSA se ha usado los últimos años como elemento discriminador de las causas de la elevación del PSA, entre recidiva bioquímica y/o enfermedad metastásica. En el análisis del PSADT frente al PSAV, el primero parece tener mayor superioridad pronóstica.

Un estudio muy interesante es el de Freedland y col. sobre 379 pacientes con recidiva bioquímica tras prostatectomía seguidos durante un tiempo medio de diez años, en el que intentan definir los factores de riesgo para la mortalidad causa-específica por cáncer de próstata. Analizan el PSADT, Gleason y tiempo para la recidiva bioquímica desde la cirugía. Concluyen que el PSADT es la variable más potente en cuanto a capacidad de predicción de la muerte por cáncer de próstata. Un PSADT < 3 meses sitúa a los pacientes en un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de próstata. Un PSADT < 10 meses en el contexto de un paciente con recidiva bioquímica tras prostatectomía radical sitúa la recidiva local como causa más probable de la elevación del PSA permitiendo al clínico adoptar las medidas terapéuticas más adecuadas¹³.

Actualmente no existen criterios de consenso en la bibliografía sobre el control sistemático de PSADT en el seguimiento del cáncer de próstata, aunque su determinación aporta una dimensión dinámica al análisis del PSA, lo que lo hace un instrumento clínico muy atractivo³.

Tras braquiterapia

- ◆ Valoración clínica

La primera valoración clínica debe realizarse al mes del procedimiento,

para valorar complicaciones inmediatas mediante anamnesis dirigida, bioquímica hepática, y renal. Una radiografía de abdomen y pélvis es obligada para el control de las semillas en la próstata. En las primeras revisiones debe estudiarse la función vesico-prostática mediante la realización de una flujometría con medición del residuo postmiccional.

◆ Tacto rectal

Después de braquiterapia se recomienda efectuar el tacto rectal de manera anual, en caso de sintomatología urinaria o de elevación del PSA para diagnosticar una recidiva local clínica^{3,5}.

◆ PSA total

El seguimiento del paciente sometido a braquiterapia se sustenta en la dosificación del PSA total. La regresión del PSA es lenta, y el nadir puede tardar dos años en alcanzarse. El nadir óptimo es inferior a 1 ó 0,5 ng/ml (incluso 0,3 ng/ml). Cuando el nadir del PSA se sitúa por debajo de 1 ng/ml, el paciente tiene más del 90% de posibilidades de estar libre de tumor 10 años después del implante. La duración del nadir está igualmente correlacionada con un pronóstico favorable; el fracaso biológico está definido por los criterios de consenso ASTRO de Phoenix, ampliamente conocidos.

Después de braquiterapia no hay consenso actual sobre la frecuencia de controles de PSA. Se recomienda una primera cita al mes del procedimiento para valorar morbilidad y complicaciones. El primer control de PSA se debe efectuar a los 3-4 meses tras la braquiterapia. No tiene sentido hacerlo antes ya que la irritación prostática causada por el acto quirúrgico puede producir un aumento transitorio del marcador que no tiene ninguna significación. Durante los dos años posteriores el control se realizará cada 4 meses, cada 6 meses a partir del tercer año y anualmente a partir del quinto^{1,3,5}.

◆ Rebote del PSA o PSA bounce

Se conoce como rebote del PSA (*PSA bounce*) tras RTE o braquiterapia a una elevación transitoria del PSA superior a 0,4 ng/ml o a un 15% del valor del PSA precedente separado 6 meses en los primeros 60 meses siguientes al tratamiento inicial por RTE o braquiterapia, descendiendo posteriormente al nivel de valores previos al ascenso o inferiores¹⁴.

Un 20-40% de los pacientes tratados con braquiterapia experimentan un pico de PSA ó rebote entre uno y cinco años después del tratamiento. Pueden repetirse a los pocos meses o incluso varios años después del primer rebote. Son más frecuentes en pacientes jóvenes y se relacionan con células que mueren tardíamente y liberan su PSA con fenómenos inflamatorios o infecciones subyacentes. Este fenómeno no tiene ninguna significación ni trascendencia y la actitud que se debe tomar es la de repetir el control a los tres meses.

La indicación de biopsia prostática, en caso de aumento del PSA después de braquiterapia, debe tener en cuenta el fenómeno de rebote del PSA y sustentarse en la posibilidad de tratamiento de rescate local. No se debe realizar en los dos años siguientes a la braquiterapia para minimizar el riesgo de complicaciones locales⁹.

Después de braquiterapia y después de RTE, la biopsia rectal se debe evitar en caso de rectitis radica por razones de riesgos de fistula próstato-rectal.

Tras RTE con o sin hormonoterapia

◆ Valoración clínica

La primera valoración clínica debe realizarse entre 30 y 45 días tras el fin de la RT para valorar complicaciones inmediatas mediante anamnesis dirigida, bioquímica hepática, renal y tacto rectal (este último opcional). La monitorización del PSA tras RT antes de los dos meses es opcional, ya que la mayoría de las guías establecen el período de 2-3 meses como el idóneo para determinar el primer PSA sérico^{1,2,3,5}.

◆ Tacto rectal

El valor del tacto rectal tras RTE es débil, desaconsejándose "de rutina". Después de RT, la Guía del NCCN recomienda efectuar el tacto rectal de manera anual, en caso de sintomatología urinaria o de elevación del PSA para diagnosticar una recidiva local clínica³.

◆ PSA total

El método más empleado para evaluar el resultado de la RT radical aso-

ciada o no a hormonoterapia es la determinación de los niveles de PSA. El nivel de PSA en suero se correlaciona con el tumor residual, por lo que este parámetro se emplea como "objetivo" en la respuesta al tratamiento del cáncer de próstata^{1,2,3,4,5}.

Debido a que la glándula prostática permanece *in situ* tras la RT radical, el PSA no cae a niveles indetectables, ni existe un sólo valor definido de PSA que signifique control de la enfermedad, como ocurre tras la prostatectomía radical. Un nadir <1 ng/ml o incluso < 0,5 ng/ml se correlaciona con una mejor probabilidad de supervivencia. El descenso del PSA tras la RT exclusiva es lento, aproximadamente requiere entre 6 y 24 meses o más para alcanzar el nadir.

El ascenso del PSA es el signo más común de recidiva tras RT o braquiterapia, pero puede indicar un fracaso local, regional, a distancia o una combinación de estos. La determinación del PSA en suero asociado con el tacto rectal se emplea en el seguimiento tras RT, con o sin hormonoterapia, para valorar la eficacia de este tratamiento^{2,3,5}.

Después de un tratamiento con RT se recomienda un primer control de PSA a los 2-3 meses, un segundo control a los 6 meses, después semestralmente durante cinco años y con posterioridad anualmente^{1,2,3,5}.

♦ Cinética del PSA

El PSADT tiene valor como factor pronóstico tras radioterapia externa, asociándose un PSADT corto con la aparición de recidiva bioquímica. Un PSADT <12 meses se correlaciona con un periodo inferior a dos años para la recidiva bioquímica. En el caso de una recidiva bioquímica tras RT un PSADT <3 meses posiciona a los pacientes con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de próstata. Se recomienda asociar la realización de PSADT en el marco de subidas del PSA tras RT, dado su importante valor pronóstico¹⁵.

En caso de hormonoterapia neoadyuvante o asociada a RTE, la cinética del PSA se modifica de manera prolongada, un tratamiento hormonal de 3 meses permite retrasar en 1 año la recidiva biológica.

Las recomendaciones en el seguimiento del cáncer de próstata para la

periodicidad de las determinaciones séricas del PSA en esta situación son las mismas que sin hormonoterapia, con la salvedad de que tras la suspensión de la hormonoterapia puede existir un pequeño rebote del PSA sin significación clínica que haga aconsejable la realización de un nuevo control de PSA en 3 meses³.

◆ Rebote del PSA o PSA bounce

Al igual que los pacientes sometidos a braquiterapia, los tratados con RTE pueden presentar un rebote del PSA o PSA bounce, esto es, una elevación transitoria del PSA superior a 0,4 ng/ml o a un 15% del valor del PSA precedente separado 6 meses en los primeros 60 meses siguientes al tratamiento inicial, descendiendo posteriormente al nivel de valores previos al ascenso o inferiores. Se identifica entre el 12% al 33% de los pacientes sometidos a RTE. Este rebote sobreviene una media de 9 meses después del tratamiento con RT exclusiva y no tiene valor predictivo desfavorable, aunque sí se observa un riesgo más grande de recidiva biológica en los pacientes que presentan fluctuaciones importantes del PSA.

En un estudio multiinstitucional Horwitz y col. estudian en 4.839 pacientes T1-T2 la significación clínica del rebote del PSA posradioterapia. Analizan el control bioquímico y clínico tras tratamiento con RT exclusiva según hubieran experimentado rebote o no del PSA. Concluyen, que aquellos que experimentaron un rebote del PSA tienen un riesgo mayor de recidiva bioquímica, aunque no se traslada hacia un riesgo mayor de recidiva clínica, con un periodo mínimo de seguimiento de cinco años (figura 3)¹⁴.

Una vez detectado el rebote del PSA, se debe repetir el control a los 3 meses para dilucidar la posible existencia de recidiva bioquímica.

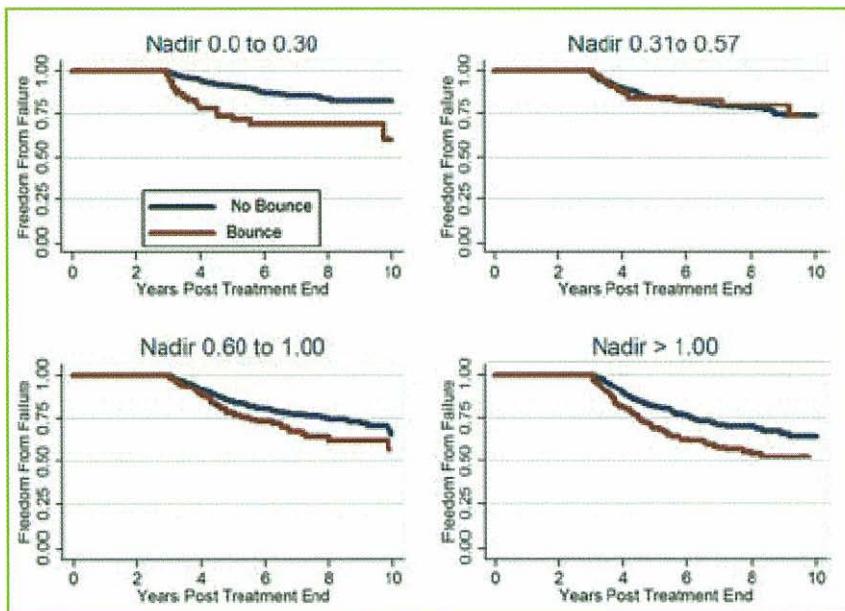


Figura 3- Relación entre nadir PSA postratamiento, bounce, y periodo libre de fallo bioquímico¹⁴.

A partir de datos retrospectivos Feigenberg y col. del Fox Chase Cancer Center describen en una serie de 568 pacientes sometidos a RTC-3D con dosis media de 74 Gy y un periodo mínimo de seguimiento de 5 años, que cuando la magnitud del rebote es superior a 1,4 ng/ml, se incrementa el riesgo de fallo bioquímico y metástasis a distancia¹⁶.

DESPUÉS DE VIGILANCIA ACTIVA

- ◆ Expectativa de vida menor a 10 años

Se recomienda una visita médica con exploración física cada 3 a 6 meses con control de PSA³.

- ◆ Expectativa de vida mayor a 10 años

Son pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento radical curativo. La aproximación de vigilancia activa se sustenta en el seguimiento del PSA y de la extensión local con una visita médica cada 6 meses para la posible puesta en marcha de un tratamiento activo y a veces de intención curativa, en el caso de progresión comprobada. La repetición de la biopsia de próstata al año del diagnóstico inicial permite valorar la aparición de elementos tumorales de Gleason mayor, planteando un trata-

miento radical (salvo que inicialmente se obtuvieran 12 cilindros en la biopsia prostática)³.

La definición de la progresión del PSA en los pacientes bajo vigilancia activa es variable según los autores: criterio de ASTRO, PSA >20 ng/ml, velocidad del PSA. El tiempo de duplicación del PSA es de 10.1 año en los cánceres de evolución favorable. Cuando el tiempo de duplicación del PSA es inferior a 3 años se puede discutir un tratamiento de intención curativa.

DESPUÉS DE HORMONOTERAPIA

• Tras hormonoterapia

Después de iniciar un tratamiento hormonal (HT) exclusivo, el tiempo en alcanzar el nadir y el valor del nadir se correlacionan con el tiempo de supervivencia sin recidiva. El nadir del PSA se observa durante una duración media de 18 meses y después puede sobrevenir un aumento que es lo que define la hormonorresistencia.

El seguimiento debe adaptarse a cada paciente individual, en función de los síntomas, factores pronósticos y tratamiento utilizado.

Debe evaluarse a los pacientes a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento. Las exploraciones deben incluir la determinación del PSA sérico, el tacto rectal y una evaluación cuidadosa de los síntomas para determinar la respuesta y los efectos secundarios del tratamiento. Posteriormente los controles serán semestrales^{3,5}.

Se recomienda un control de transaminasas en el cuadro de un tratamiento por antiandrógenos no esteroideos (Flutamida a 1, 3 y 6 meses después del comienzo del tratamiento o en caso de sintomatología digestiva). Además es deseable el control sanguíneo regular en caso de depri-mación hormonal prolongada por bloqueo androgénico máximo, para verificar la ausencia de anemia severa.

En los pacientes con riesgo (antecedentes de fractura, sobrepeso, intoxicación alcohólica-tabáquica, corticoterapia, con movilidades, antecedentes familiares de osteoporosis) o depri-mación hormonal durante largos períodos es aconsejable la realización de una osteodensitometría^{3,5}.

◆ En caso de hormonorresistencia

Se puede hablar de cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal cuando existe progresión tras una primera línea de HT. Un nuevo control por gammagrafía ósea y TAC abdomino-pélvico permite evaluar la extensión tumoral y anticipar la aparición de complicaciones óseas o urológicas pudiendo beneficiarse de un tratamiento específico. En caso de utilización de ácido zoledrónico se requiere una vigilancia regular de la función renal y de la calcemia.

En general, cuando se produce una progresión de la enfermedad o si el paciente no responde al tratamiento administrado es preciso individualizar el seguimiento⁵.

El fin del tratamiento es ante todo mejorar los síntomas y la calidad de vida. La vigilancia debe ser esencialmente clínica para apreciar el beneficio y los efectos secundarios del tratamiento.

En esta fase de tratamiento paliativo (media de supervivencia de 12 a 18 meses) es fundamental el control del dolor y de los cuidados de soporte por equipos especializados^{3,5}.

**DIRECTRICES PARA EL SEGUIMIENTO
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

Vigilancia activa

- ♦ Examen general, hemograma, bioquímica hepática y renal.
- ♦ PSA cada 3-6 meses.

Tras prostatectomía radical

- ♦ Examen general, hemograma, bioquímica hepática y renal.
- ♦ El tacto rectal se recomienda en caso de PSA detectable o existe riesgo alto de recidiva local.
- ♦ Primer PSA antes de 2 meses, segundo a 6 meses y si es indetectable cada 6 meses durante 5 años, después anualmente.
- ♦ Un valor $\geq 0,2$ ng/ml con un segundo valor superior a este, define la recidiva bioquímica.
- ♦ El PSADT y el PSAV tienen un valor pronóstico importante.

Tras braquiterapia

- ♦ Examen general, hemograma, bioquímica hepática y renal. RX pélvis. Flujometría, residuo postmicionarial.
- ♦ Tacto rectal anual.
- ♦ Primer PSA en 3-4 meses, cada 4 meses el segundo y tercer año, cada 6 hasta el quinto y después anualmente.
- ♦ Se define recidiva bioquímica a una elevación de 2 ng/ml o más sobre el nadir PSA.
- ♦ Posible rebote del PSA en los meses posteriores al tratamiento sin valor pronóstico desfavorable.
- ♦ La indicación de realizar una biopsia en caso de aumento del PSA debe tener en cuenta el fenómeno de rebote del PSA y considerar las posibilidades de tratamiento de rescate.

Tras radioterapia externa con o sin hormonoterapia

- ♦ Examen general, hemograma, bioquímica hepática y renal.
- ♦ Tacto rectal anual.
- ♦ Primer PSA en 2-3 meses, después semestralmente hasta los 5 años y después, anualmente.
- ♦ No existe un valor único que defina la recidiva bioquímica.
- ♦ Se define recidiva bioquímica a una elevación de 2 ng/ml o más sobre el nadir PSA.
- ♦ Puede existir un rebote del PSA en los meses posteriores al tratamiento sin valor pronóstico desfavorable.
- ♦ El PSADT y el PSAV tienen un valor pronóstico importante.
- ♦ La indicación de realizar una biopsia en caso de aumento del PSA debe tener en cuenta el fenómeno de rebote del PSA y considerar las posibilidades de tratamiento de rescate.

Tras hormonoterapia exclusiva

- ♦ Examen general, hemograma, bioquímica hepática y renal.
- ♦ Control hematológico y de transaminasas cada seis meses.
- ♦ Primer PSA en 3 meses, segundo en 6 meses, posteriormente cada año.
- ♦ Se recomienda una osteodensitometría cuando el tratamiento hormonal sea largo, superior a 2 años.

Bibliografía

1. ASTRO. *Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy.* American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 1997; 37: 1035-1041.
2. ESMO. *Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up prostate cancer.* "Ann Oncol" 2005; 16 (Supplement 1); i34-i36.
3. NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer.* VI. 2007.
4. Stamey, T.A., Yang, M., Hay, A.R., y cols. *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate.* "N. Engl. J. Med" 1987; 317: 909.
5. Aus G., Abbou C.C., Bolla M., Heidenreich A., Schmid H.P., Van Poppel H., Wolf J., Zattoni F. *European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer.* "Eur Urol" 2005; 48: 546-551.
6. Anagnostou, T., Doumas, K., Remzi, M., Djavan B. *Postradical prostatectomy TRUS-guided anastomotic biopsy. Where do we stand today?* "Prostate cancer and prostatic diseases" 2004; 7: 302-310.
7. Crook, J., Perry, G., Robertson, S. *Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients.* "Urology" 1995; 45: 624-631.
8. Crook, J., Malone, S., Perry G.A., Robertson S. J., Abdolell M. *Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2000; 48: 355-367.
9. Cox J.D., Gallagher M.J., Hammond E.H., Laplan R.S., Schellhammer P.F. *Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate rebiopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy.* American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. "J Clin Oncol" 1999; 17: 1155-1163.
10. Zelefsky, M.J., Chan, H.M., Fuks, Z., Reuter, V., Leibel S.A. *Correlation of long term biochemical outcome with post treatment biopsy results for patients treated with 3-D dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2004; 60:170.
11. Vance, W., Tucker, S.L., De Crevoisier, R. *The predictive value of 2-year posttreatment biopsy after prostate cancer radiotherapy for eventual biochemical outcome.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 2007; 67: 828-833.
12. Cookson, M.S., Aus G. Burnett A.L., Canby-Hagino B. D., D'Amico A.V.,

Dmochosky R.R., Eton D.T., Forman J.D., Goldenberg S.L., Hernández J., Higano C.S., Kraus S.R., Moul J.W., Tangen C., Thrasher J.B., Thompson I. *Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American urological association prostate guidelines for localized prostate cancer. Update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes.* “J Urol” 2007; 177: 540-545.

13. Freedland S.J., Hunphreys E. B., Mangold L.A., Eisenberg M., Dorey F.J., Walsh P.C., Partin A.W. *Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy.* “JAMA” 2005; 294: 433-439.
14. Horwitz E.M., Levy L. B., Thames H.D., Kupelian P.A., Martinez A.A., Michalsky J.M., Pisansky T.M., Sandler H.M., Shipley W.U., Zelefsky M.J., Zietman A.L., Kuban D.A. *Biochemical and clinical significance of the posttreatment prostate-specific antigen bounce for prostate cancer patients treated with external beam radiation therapy alone. A multiinstitutional pooled analysis.* “Cancer” 2006; 107: 1496-1502.
15. Lee A. K., D'Amico A. *Utility of prostate antigen specific kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy.* “J Clin Oncol” 2005; 23: 8192-8197.
16. Feigenberg S. J., Nalón A. L., Horwitz E. M., Uzzo G. R., Eisenberg D., Pollack A. *A prostate specific antigen (PSA) bounce greater than 1.4 ng/ml is clinically significant after external beam radiotherapy for prostate cancer.* “Am J Clin Oncol” 2006; 29: 458-62.

capítulo

24 Fracaso Biológico tras Tratamiento Curativo

Adriana Ayala Gil

Servicio de Oncología Radioterápica

ISTITUTO ONCOLÓGICO DE GUIPÚZCOA - SAN SEBASTIÁN

CONTENIDO

- Definición de recidiva bioquímica-RBQ • Factores predictivos de RBQ •
- RBQ tras prostatectomía • RBQ tras radioterapia externa
 - RBQ tras braquiterapia • Recuperación clínica

Definición de Recidiva Bioquímica-RBQ

Afinales de la década de los ochenta comenzó a generalizarse el uso de la detección del antígeno prostático específico (PSA), con lo que la incidencia del cáncer de próstata (CP) aumentó de forma espectacular y además se produjo un desplazamiento del estadio, identificando a más pacientes adecuados para tratamientos curativos tanto con Prostatectomía Radical (PR) como con radioterapia (RT).

Un aumento de PSA sérico después de un tratamiento definitivo para CP localizado, es lo que se conoce como Recidiva Bioquímica (RBQ), es el primer marcador de una recidiva clínica a la que puede preceder, incluso en años, y se produce frecuentemente de forma aislada, sin ningún hallazgo objetivo, pudiendo ocurrir que el único indicio de recaída sea la RBQ. Los valores de PSA permanecen indetectables en pacientes curados y se encuentra elevado en el 95% de los pacientes con enfermedad avanzada.

La RBQ se suele definir como una elevación del nivel de PSA sérico o la presencia de un valor de PSA persistentemente detectable después de un tratamiento definitivo de un CP localizado. La definición no sólo varía según la modalidad de tratamiento primario, sino también entre diferentes instituciones, y aunque por sí misma no es predictiva de muerte, se usa como punto de partida para valorar la eficacia del tratamiento aplicado: Prostatectomía Radical (PR), Radioterapia Externa Radical (RTE), Braquiterapia (BQT), RTE+BQT, con o sin tratamiento hormonal de Deprivación Androgénica-ADT (*Androgen Deprivation Therapy*).

Factores que Predicen RBQ

En 1987 Oesterling y col. demostraron que se podía aplicar un análisis de regresión logística con múltiples variables preoperatorios para pronosticar el estadio patológico final en pacientes sometidos a PR. Desde entonces otros investigadores han desarrollado algoritmos similares, empleando diferentes variables para predecir el estadio patológico y la afectación ganglionar. En 1993 Partin y col.¹ introdujeron un nomograma en forma de un cuadro fácil de emplear capaz de predecir el estadio patológico, basándose en variables de las que disponen todos los clínicos.

Las tablas de Partin predicen la probabilidad de tumor confinado al órgano, de extensión extraprostática, de invasión de vesículas seminales y del estado de los ganglios linfáticos pélvicos, basándose en la puntuación de Gleason, el estadio clínico y el PSA. Este nomograma se validó de forma independiente en el 2000, aplicándolo a una gran cohorte de pacientes sometidos a PR en la Clínica Mayo, y demostró tener un índice de concordancia de 0.84 para predecir metástasis ganglionares y de 0.76 para predecir tumores confinados al órgano. Recientemente se han diseñado nomogramas basados en los mismos parámetros fácilmente disponibles para predecir la supervivencia sin recaída de PSA después de la PR, que quizás tengan más sentido como un objetivo. En 1998 Kattan², creó un nomograma preoperatorio, que permite a los pacientes que están considerando someterse a una PR como tratamiento definitivo tomar decisiones más informadas basadas en el pronóstico a 5 años de una RBQ, en vez de en la predicción del estadio patológico. Este nomograma preoperatorio ha demostrado ser capaz de predecir una recaída de PSA con un índice de concordancia de 0.79 (nomograma de Kattan se encuentran disponible en www.mskcc.org).

Los factores de predicción de RBQ después de la PR se puede obtener a partir de los datos anatomo-patológicos, que son potencialmente los mejores factores para predecir RBQ como son la extensión extracapsular y sobre todo la afectación de márgenes que se ha señalado como el factor principal predictivo, independiente de RBQ, seguido por la puntuación de Gleason y la infiltración capsular.

RBQ tras PR

Por definición, la cirugía radical (PR) extirpa todo el tejido prostático, de forma que los valores de PSA un mes después de una PR deben ser indetectables ($< 0.1 \text{ ng/ml}$); en caso contrario, hay que considerar que queda tejido prostático en lecho quirúrgico y que puede ser tumoral³. Si tras una caída a niveles indetectables el PSA se eleva rápidamente, sospecharemos enfermedad metastásica⁴ y, si tras 2-4 años de niveles indetectables o estables, comienza a elevarse progresivamente, habrá que sospechar recidiva tumoral local^{4,5}. Finalmente conviene recordar que puede haber una RBQ muchos años después de PR, como se aprecia en la serie de Pound⁴ en la que un 23% de pacientes con RBQ tuvieron un PSA indetectable los cinco primeros años.

El valor absoluto de PSA para definir una RBQ tras PR varía entre las diferentes series publicadas algunas consideran que valores detectables de PSA definen la RBQ, otras estiman que es necesario un valor de al menos 0.2 ng/ml⁴, o dos elevaciones consecutivas $\leq 0.2 \text{ ng/ml}$ ^{6,7}. Kattan² y col. definieron la RBQ para aplicarla a su nomograma como un valor de 0.4 ng/ml o superior confirmado por una segunda cuantificación igual o superior a la primera. Son diferentes valoraciones que dificultan, y en muchos casos hacen imposible, la comparación entre las diferentes series. Por último, el criterio de remisión completa se define como la tasa de PSA indetectable durante, por lo menos, 7 años tras una PR⁸.

En resumen, niveles entre 0.2-0.6 ng/ml se clasifican como RBQ, existiendo el problema de una falta de definición universalmente aceptada, por lo que es difícil comparar los resultados de las diferentes series.

Amling y col.⁶ demostraron que un número significativo de pacientes con valores de PSA inferiores a 0.4 ng/ml no experimentaron incrementos en los valores de PSA, y que con valores de PSA entre 0.2 y 0.3 ng/ml el 51% y el 38% respectivamente, de los pacientes no experimentaron incrementos posteriores del nivel de PSA, en contraste con el 72% de los pacientes con $\text{PSA} \geq 0.4 \text{ ng/ml}$, que experimentaron un aumento posterior del PSA tras un seguimiento medio de seis años y medio. Esto debería indicar que el valor de 0.4 ng/ml sería el más adecuado para una definición de RBQ, ya que una proporción significativa de pacientes con valores de PSA más bajos no experimentan un avance de enfermedad.

RBQ tras RT

La evolución del PSA tras un tratamiento exclusivo con RTE es más complicada porque su valor va decayendo gradualmente desde el final del tratamiento hasta alcanzar su valor más bajo, llamado nadir, que puede tardar en alcanzarse hasta dos años, siendo la media para pacientes con CP localizado de 18 meses. Los valores de PSA detectables van ligados a la existencia de tejido prostático sano y en ocasiones sucede que se producen elevaciones esporádicas no ligadas a enfermedad tumoral, fenómeno que se da de forma más llamativa tras BQT, y se denomina rebote (*bounce*).

Con el propósito de aunar criterios en la definición de una fórmula que definiése el significado del tiempo de nadir, cuál es el valor de PSA que define la erradicación del tumor o el fracaso del tratamiento aplicado y las pautas para usar el PSA en las comunicaciones científicas, la ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) reunió un panel de expertos que en 1997 publicó⁹ las siguientes directrices:

- Tres elevaciones sucesivas del PSA tras RTE es una definición adecuada de RBQ y la fecha de este evento es la fecha media entre la primera de las elevaciones sucesivas y la fecha del nadir de PSA.
- PSAN. La RBQ no justifica tratamiento adicional porque no equivale a fallo clínico aunque puede ser un punto de partida para hacer estudios clínicos que descarten enfermedad.
- Por último, no hay ninguna definición de RBQ que sea válida para predecir progresión clínica o supervivencia.

Después, en los años siguientes al consenso, se analizaron y publicaron¹⁰ las dificultades y carencias de la definición, que requiere un seguimiento reglado uniforme y largo, había que hacer un cálculo retrospectivo de la fecha de RBQ (*backdating*), no tenía en cuenta las elevaciones esporádicas llamados rebotes de PSA, y no contemplaba otros tratamientos como la BQT ni la ADT, por estos motivos hubo un segundo consenso ASTRO (Enero del 2005) en Phoenix, que acordó recomendar como definición estándar de RB tras RTE (con/sin tratamiento hormonal) como el nadir + 2 ng/ml su fecha será la fecha del aumento del PSA¹¹ (*at call*).

RBQ tras BQT

Con intención de determinar qué definición de RBQ era más sensible y específica tras BQT, se hizo un estudio comparativo¹² entre largas series de pacientes tratados con RTE o con BQT con/sin ADT, con un seguimiento mínimo de cinco años, teniendo en cuenta las diferentes definiciones no polémicas de RBQ, definiendo el nadir como el valor más bajo hasta la fecha de elevación por encima de una cantidad n (0.2,0.5,2.34 ng/ml) y considerando un rebote a cualquier valor por encima del nadir de al menos 0.2 ng/ml capaz de retornar al valor inicial sin intervención terapéutica. La conclusión es que nadir +2 es la mejor definición para las diferentes modalidades de tratamiento con radioterapia, siendo la sensibilidad de 72% para RTE y 70% para BQT y la especificidad para cada modalidad de tratamiento de 83% y 89% respectivamente.

La definición de nadir +2 ng/ml se considera válida también tras BQT en los cinco primeros años de seguimiento y a partir del sexto año se considerará como valor absoluto un PSA de 0.5 ng/ml.

La sensibilidad y especificidad para la definición: Nadir + 2 ng/ml es del 72% y 83% respectivamente versus 51% y 81% para tres elevaciones sucesivas.

RBQ tras RTE+BQT con/sin HDR

Esta modalidad de tratamiento se usa en la actualidad para tratar a los pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo, con la intención de aumentar las dosis de radioterapia y así optimizar el control local del tumor, lo que teóricamente repercutirá en la obtención de mejores tasas de supervivencia libres de RBQ. Con esta modalidad de manejo local, la definición de nadir + 2 ng/ml también es apta y considerada como la que mejor identifica la RBQ¹³.

Repercusión Clínica de la RB

Los pacientes con RBQ constituyen un grupo heterogéneo y no todos desarrollan recidivas tumorales clínicas, además son pacientes que son

sometidos a diferentes tratamientos de rescate y estas intervenciones impiden una valoración precisa de la verdadera evolución, por último, y debido a la edad de este grupo de pacientes, surgen problemas de mortalidad por comorbilidades concurrentes.

En el CP localizado, la SLE a 10 años permite valorar la eficacia del tratamiento aplicado. Sin embargo, la mediana de aparición de metástasis para estos pacientes con CP localizado y que han sido tratados con intención radical, tras una recidiva bioquímica, es de 8 años y, desde la aparición de enfermedad hasta el deceso la mediana, es de 5 años⁴.

Se está haciendo un esfuerzo para poder identificar a los pacientes en los que la RBQ tras PR o RTE sea clínicamente significativa y prediga metástasis, en éste sentido parece que tienen relevancia el PSA postratamiento, el intervalo libre de RBQ, el tiempo de duplicación del PSA-PSADT, la respuesta del PSA al tratamiento hormonal, y la velocidad del PSA.

PSADT: Es el tiempo de duplicación del nivel de PSA en pacientes tratados con PR o RTE con elevación posterior del PSA, habiendo estudios⁴ que correlacionan de forma precisa que un tiempo corto, inferior a seis meses, se correlaciona con avance tumoral rápido y metástasis a distancia, y por el contrario, un TDPSA prolongado se correlaciona con enfermedad local.

Es un marcador complementario con implicaciones pronósticas de SLE y de supervivencia específica-(SE) para pacientes con RBQ tras PR o RTE (no con BQT), los pacientes con un PSADT corto (< 1 año) tendrán también metástasis a corto plazo y se beneficiarán de un tratamiento hormonal precoz y prolongado, que retrase la aparición de los síntomas clínicos^{4,11}.

El tiempo hasta la RBQ es otro factor pronóstico de enfermedad metastásica o recidiva local. Pound y col. observaron que si la RBQ ocurría antes de los dos años post-PR, existía un riesgo mayor de metástasis, este resultado se ha corroborado después en otras series⁶.

Rebote (Bounce): Definido como cualquier elevación postratamiento del PSA por encima del nadir capaz de normalizarse sin intervención

terapéutica, la duración del rebote es el tiempo desde su elevación hasta su vuelta a valores previos y es variable con una media de 9 meses tras RTE y de 18 tras BQT, pudiendo inducir a error diagnóstico al clínico y calificarlo como RBQ, y adoptar medidas terapéuticas. Un rebote se cuantifica según las diferentes series entre un 12-33% de los pacientes tratados con RTE, y con más frecuencia en los pacientes tratados con BQT entre un 30-60%, produciéndose el 95% en los cinco primeros años. Las factores personales que podrían predecir un rebote son: la edad, (se dan con más frecuencia en pacientes menores de 70 años $p \leq 0.001$), las prostatitis, las infecciones urinarias, una próstata grande, por lo tanto, a un paciente de estas características preimplante se le debe informar de las posibilidades que tiene de sufrirlo y cuando ocurre se recomienda un seguimiento más estrecho (cada dos meses). Otros factores que pueden influir son la dosimetría postimplante y un tratamiento hormonal previo.

Ahora, el reto es conseguir una definición universal, que defina el rebote del PSA con el menor riesgo de confundirlo con una RBQ, ya que de momento se manejan diferentes opciones: Incremento del 15% por encima del nadir, con vuelta a los valores de éste, y aumento de al menos 0.2 ng/ml con un descenso "duradero".

Se han publicado conclusiones de estudios analizando distintas series de pacientes tratados con RTE/BQT con/sin HDR y contrastando las diferentes definiciones de RBQ en los pacientes que han tenido rebotes del PSA, descartando los que en el primer año han sufrido una RBQ¹⁴. La conclusión más valiosa ha sido que la definición de Phoenix es la que, para todos los grupos de pacientes tratados, produce menos rebotes.

Bibliografía

1. Partin, A.W. y col. *Combination of prostate specif antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer.A multi-Institutional update.* JAMA 1997; 277 (18):1445-51.
2. Kattan MW. Y col. *A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer.* J Natl Cancer Inst 1998;90 (10): 766-71.
3. Raverty, V. *The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy:benign versus malign sources.* Sem urol.oncol 1999;17:127.
4. Pound CR, y col. *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy.* Jama 1999; 281:1591-7.
5. Partin y col. *Evaluation of serum prostate specific Antigen Velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastasis.* Urology 1994;43: 649.
6. Amling y col.*Defining prostate specific antigen progresion after radical prostatectomy: what is the most appropiate cut-point* J. Urol 2001;165:1146.
7. Boccon-Gibot, L.y col. *Management of prostate specif antigen relapse in prostate cancer;* A European Consensus. Int.J. Clin.Prat 2004; 58:382.
8. Stamey T.A y col. *Prostate cancer is higly predictable:a pronogstic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens* J. Urol 2000; 163 :1155-60.
9. Consensus Statement: *Guidelines for PSA following Radiation Therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel.* Int. J.Radiation Oncol. Biol Phys 1997; 37 :1035.
10. Thames, H,y col. *Comparison of alternative biochemical failure definitions based of clinical outcome in 4839 prostate cancer patiens treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995.* Int. J. Radiation Oncology Biol.Phys., Vol.57, No. 4 pp. 929-943, 2003.
11. Roach, M. 3rd y col. *Defining Biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recomendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.* Int J. Radiation Oncol Biol Phys 2006; 65:965.
12. Deborah A Kuban. Y col *Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy* Int J of Rad Oncol Biol Onc vol 65 5, 1478-1493 2006.

- 13.** Dwight I. Y col. *Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without androgen deprivation* Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., vol 66, N°. 5 pp. 1430-1439, 2006.
- 14.** Ciezki y col. *Kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time*. Int. J Radiation Oncol Biol Phys 2006;64:512

capítulo 25

Fracaso Clínico tras Tratamiento Curativo

Benjamín Guix Melcior - Iván Henrníquez López
Servicio de Oncología Radioterápica

José Ignacio Tello Luque
Servicio de Radiofísica

FUNDACIÓN IMOR - INSTITUTO MÉDICO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA -
BARCELONA

CONTENIDO

Cirugía • Braquiterapia • Crioterapia • Hormonoterapia

La radioterapia, en sus diversas formas de radioterapia externa y de braquiterapia, ofrece resultados muy satisfactorios en el tratamiento de los diferentes estadios de la enfermedad.

Podemos dividir los factores determinantes del éxito definitivo del tratamiento mediante radioterapia del cáncer de próstata en dos grupos: los específicos del paciente y los específicos del tratamiento.

Los factores dependientes del paciente incluyen el nivel de antígeno prostático específico (PSA) inicial, el grado de Gleason de la biopsia y el estadio clínico. Recientemente también se considera como factor pronóstico importante el número de cilindros con biopsias positivas. Usando estos 3 ó 4 factores, los pacientes pueden ser estratificados en 3 grupos de riesgo para pronosticar la supervivencia libre de fallo tras el tratamiento de radioterapia. La tasa de control bioquímico a 5 años es del 90 al 98 % para el riesgo bajo, del 80 al 93 % para el riesgo intermedio y del 50 al 65% para el riesgo elevado¹⁻⁴.

Los factores dependientes del tratamiento incluyen la modalidad de radioterapia empleada, sea convencional⁵⁻⁷, 3D conformacional³, de intensidad modulada⁸ o braquiterapia de alta o baja tasa de dosis^{9,10} y tratamiento combinado radioterapia-braquiterapia⁴. Eligiendo la modalidad adecuada de tratamiento, se posibilita la escalada de dosis, que es un factor pronóstico independiente de éxito, como han demostrado 4 estudios prospectivos aleatorizados^{4,11,13}. No obstante, a pesar de los

buenos resultados del tratamiento con radioterapia, existe una pequeña proporción de pacientes que presentan recaídas locales o sistémicas de la enfermedad. Las recaídas locales oscilan entre el 5 y el 32%. Las biopsias positivas tras la recidiva bioquímica se han demostrado como un predictor importante de supervivencia libre de recaída así como de metástasis.

Dada la incidencia de recaídas locales y de persistencia local tras el tratamiento y su importancia respecto a la supervivencia, se han propuesto diversos tratamientos de rescate con intención curativa. Las principales opciones existentes son: prostatectomía radical, radioterapia, bráquiterapia de alta o baja tasa de dosis, crioterapia y hormonoterapia.

Tras el tratamiento de radioterapia, existen 3 factores que deben ser evaluados cuidadosamente que nos permiten sospechar de forma precoz que estamos ante una posible recaída bioquímica o local: el nadir de PSA, el tiempo transcurrido hasta el nadir y el tiempo de duplicación del PSA. La interpretación de las biopsias postradioterapia debe ser realizada de forma muy cuidadosa, ya que una biopsia positiva no es en absoluto indicadora de recidiva local, sino que lo único que hace es revelar la existencia de células neoplásicas previas que aun no han sido eliminadas pero que probablemente hayan perdido su capacidad para reproducirse, ya que está demostrado que en un elevado porcentaje de casos los picos de PSA con biopsias positivas regresan espontáneamente sin necesidad de efectuar tratamiento alguno¹⁴. Por otro lado, una biopsia negativa debe ser interpretada con suma prudencia, debido a la alta frecuencia de falsos negativos, que llega a alcanzar un 19%¹⁵.

Cirugía

La cirugía ha sido empleada desde hace tiempo como tratamiento de rescate tras los fracasos de radioterapia. Sin embargo, el intervenir sobre un territorio irradiado supone todo un reto, produciendo una elevada frecuencia de complicaciones. El estadio localizado preirradiación, la no existencia de invasión extracapsular y un PSA inferior a 10 ng/ml antes de la intervención, indican una tendencia hacia una mejor supervivencia libre de enfermedad.

Antes de plantear la cirugía de rescate debe, obviamente, obtenerse la confirmación histológica de la existencia de enfermedad local. Para descartar la existencia de enfermedad avanzada, debe realizarse una TAC de abdomen y pelvis, radiografía de tórax y gammagrafía ósea. Así mismo, es muy interesante efectuar una RM de próstata, con bobina endorrectal, al objeto de detectar de forma precoz una infiltración de la cápsula prostática y descartar o confirmar la invasión de la grasa periprostática. La realización de una espectroscopia ayuda a realizar un diagnóstico más preciso cuando existen dudas. Mientras los nódulos benignos presentan una concentración de citrato superior, los nódulos neoplásicos con células viables presentan un incremento de la concentración de colina y creatinina con una disminución del citrato (figura 1). Igualmente, si existe la posibilidad de realizar una PET-TAC, también es muy conveniente solicitarla, ya que ofrece una detección precoz de posibles focos incipientes de la enfermedad, que de otra forma permanecerían clínicamente ocultos.

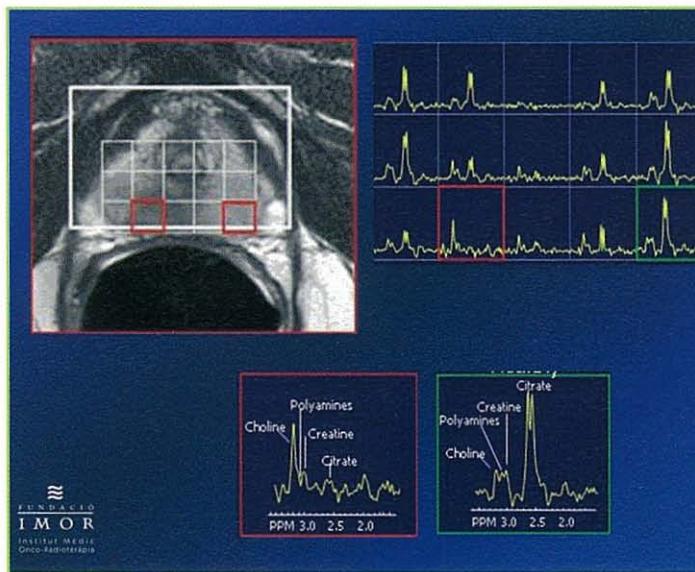


Figura 1- Imagen de una RM de próstata con espectroscopia en un paciente con una recidiva local tras radioterapia. La espectroscopia permite diferenciar la fibrosis post tratamiento (elevación del citrato) de la existencia de un nódulo neoplásico (elevación de la colina y de la creatinina). En este caso, el descubrir la extensión extracapsular contraindicó la cirugía de rescate, siendo el paciente remitido para realizar un implante de braquiterapia de rescate de alta tasa de dosis.

Los pacientes que pueden ser candidatos a prostatectomía de rescate deben tener un buen estado general, una esperanza de vida superior a 10

años, ausencia de enfermedades concomitantes importantes, PSA pre-irradiación y precirugía inferior a 10 ng/ml, enfermedad clínicamente localizada tanto preirradiación como precirugía y una elevada motivación para afrontar un postoperatorio duro, que puede tener morbilidades significativas.

Aunque el tratamiento quirúrgico más empleado es la prostatectomía, también se realiza cistoprostatectomía con derivación ureteral o la exanteriorización pélvica. Las indicaciones para una exanteriorización pélvica son la existencia de afectación local extensa con infiltración del cuello vesical o de la pared rectal, la existencia de cistitis hemorrágica actínica y la existencia de un cáncer vesical concomitante. La prostatectomía ofrece mejores resultados de supervivencia global y causa-específica que la cirugía más radical y el control local no parece verse afectado por el tipo de cirugía de rescate practicada, por lo que los pacientes con enfermedad localmente avanzada no parece que se beneficien de la cirugía más agresiva, probablemente debido a la mayor probabilidad de encontrarnos ante una enfermedad diseminada.

Las complicaciones de la cirugía de rescate son muy elevadas. Entre ellas se incluyen obstrucciones del intestino delgado, ileo paralítico prolongado y una prolongada estancia hospitalaria. Así mismo, también se han descrito lesiones rectales, incontinencia urinaria y fistulas vesico- o uretro-rectales. La incidencia de lesión rectal está entre el 1 y el 18%. La incidencia de estenosis del cuello vesical es de un 18% y el 45% de los pacientes presenta incontinencia. Otras complicaciones menos frecuentes incluyen estenosis del estoma, infección de la herida y sepsis.

La linfadenectomía pélvica no se suele practicar durante las intervenciones de rescate, dada la elevada dificultad quirúrgica y el aumento del riesgo de complicaciones. Entre estas complicaciones se encuentran lesiones en intestino delgado, vejiga y en vasos ilíacos, así como una elevada frecuencia de linfedema de extremidades inferiores.

Entre el 20 y el 40% de las cirugías de rescate practicadas demuestran enfermedad órgano-confinada y entre el 25 y el 65 % de los casos muestran infiltración de vesículas seminales. Los pacientes con enfermedad órgano-confinada tienen una tasa actuarial a 5 años libre de progresión,

significativamente mejor, que aquellos casos con afectación de cápsula o de vesículas seminales. La afectación de los márgenes de resección se correlaciona muy fuertemente con una supervivencia libre de enfermedad más baja.

Las tasas de supervivencia libre de fallo bioquímico a 5 años, se sitúan entre el 20 y el 69% entre los pacientes con enfermedad localizada. Aunque no les pueda considerar curados, un porcentaje adicional de pacientes consigue un control clínico de su enfermedad. El control clínico, entendido como estar libre de enfermedad local ya distancia pero con unos niveles elevados de PSA, se obtiene entre el 70 y 85% de los pacientes a 5 años, lo que significa que la cirugía de rescate puede tener un papel destacado en retratar la progresión de la enfermedad en algunos pacientes jóvenes con buen estado general pero con un estadio de la enfermedad relativamente agresivo en los cuales la curación es poco probable.

Braquiterapia

La braquiterapia se ha empleado como tratamiento de rescate de las recaídas tras RTE con gran éxito, utilizándose tanto fuentes de baja como de alta tasa de dosis.

Para la braquiterapia de baja tasa de dosis se ha utilizado el implante con semillas tanto de ¹²⁵I como de ¹⁰³Pd. La supervivencia actuarial libre de fallo a 5 años es del 34-53 %, empleando 2 aumentos consecutivos del PSA como indicador de fracaso bioquímico.

Las complicaciones incluyeron síntomas del tracto urinario inferior, especialmente en los 3 primeros meses, que desaparecen con la administración rutinaria de alfa-bloqueantes. Un 14% de los pacientes presenta estenosis uretral que puede requerir la práctica de una resección transuretral. La incidencia de incontinencia urinaria es del 0% en los pacientes tratados mediante braquiterapia de rescate, sin embargo el 6 % de los pacientes que requieren RTU presentan algún grado de incontinencia. Dichos resultados derivan del empleo de técnicas de radioterapia y de braquiterapia menos evolucionadas que las existentes en la actualidad, con lo cual la tasa de control en las series recientemente publicadas es muy superior, alcanzando el 70 % de supervivencia libre de fallo a 5

años con una tasa de complicaciones severas inferiores al 15%.

Para ser candidato a braquiterapia de rescate, debe descartarse la existencia de metástasis ganglionares o a distancia, para lo cual es necesario practicar el correspondiente estudio de extensión mediante TAC y/o RNM de abdomen y pelvis, si es posible con bobina endorrectal y espectroscopia, radiografía de tórax y gammagrafía ósea.

Si bien la existencia de factores desfavorables no contraindica la realización de una braquiterapia, obviamente los pacientes con enfermedad localizada y un largo intervalo libre de enfermedad evolucionan significativamente mejor que los pacientes con enfermedad más avanzada o más agresiva. Un intervalo libre de enfermedad prolongado (>2 años), tiempo de duplicación de PSA > 9 meses, grado de Gleason en la biopsia pre braquiterapia de rescate ≤ 6 , la no extensión extracapsular y la no invasión de las vesículas seminales, son indicativos de una evolución especialmente favorable, con una tasa actuarial de supervivencia libre de fallo a 5 años del 70 %.

Generalmente, la braquiterapia de rescate se ofrece como primera alternativa a aquellos pacientes con enfermedad limitada que serían candidatos también a prostatectomía de rescate pero que la rechazan por la iatrogénica que conlleva o por tener alguna enfermedad concomitante que eleva el riesgo quirúrgico o aquellos pacientes con enfermedad más agresiva (no candidatos a cirugía de rescate) sin metástasis óseas ni ganglionares.

Las dificultades para la braquiterapia de baja tasa de dosis mediante implante permanente de semillas en la próstata incluyen la imposibilidad de implantar las vesículas seminales, la dificultad en cubrir adecuadamente la extensión extracapsular, la incapacidad de reposicionar las semillas una vez colocadas y la posible migración de las semillas en el 5% de los pacientes, si el implante se efectúa mediante semillas sueltas. La braquiterapia de alta tasa de dosis no posee estas limitaciones, teniendo incluso la ventaja de ofrecer la posibilidad de administrar la dosis de radiación de forma muy conformada.

Mediante la braquiterapia de baja tasa, la dosis prescrita es del 110 Gy con implante de semillas de ^{125}I y de 90 Gy con ^{103}Pd . Es importante que la isodosis del 95% cubra el 100% de la próstata y que la del 100% cubra

entre el 90 y el 100%. La uretra no debe superar el 115% de la dosis prescrita y el la dosis máxima al recto debe ser inferior al 85% de la dosis de referencia.

La dosis de radiación administrada mediante la braquiterapia de alta tasa de dosis varía ampliamente. Mientras que Lee¹⁶ emplea 36 Gy en 6 fracciones en dos implantes de 3 sesiones cada uno, Guix¹⁷ de 16 ó 22 Gy en 2 fracciones de 8 Gy o en 4 fracciones de 5,5 Gy y Henríquez de 13 Gy en 2 fracciones de 6,5 Gy. La razón para una disparidad tan grande de dosis, hay que buscarla en el cociente α/β empleado para realizar los cálculos de equivalencia de dosis, según el modelo lineal cuadrático. Mientras que Lee realiza la equivalencia considerando un cociente α/β de 10 para efectos inmediatos y trata de administrar una dosis equivalente a 2Gy/fracción de 50 Gy, Guix emplea un cociente α/β de 2 lo que da una dosis equivalente a 2Gy/fracción de 45 Gy y Henríquez utiliza un cociente α/β de 1,5 lo que equivale a una dosis equivalente a 2 Gy/fracción de 40 Gy. Los límites de dosis son aun más estrictos que para la braquiterapia de baja tasa de dosis, estando la dosis de la uretra limitada al 125 % de la dosis prescrita y la dosis a 0,1 cc del recto no debe sobreponerse al 85% (figura 2).



Figura 2- Distribución de dosis de un implante de braquiterapia prostática de alta tasa de dosis. La totalidad de la glándula está cubierta por la isodosis del 100%, mientras que la dosis máxima en la uretra (D0,1cc) no supera el 125% de la dosis prescrita y la dosis máxima en el recto no alcanza el 85%.

Las complicaciones encontradas en los pacientes tratados mediante braquiterapia de rescate son generalmente transitorias y de baja intensidad, siempre que se respeten los correspondientes límites de dosis al recto, uretra y vejiga urinaria. La mayor parte se refieren a complicaciones del tracto urinario o digestivo bajo. El 62% de los pacientes refiere un cierto grado de disuria, polaquiuria y urgencia urinaria grado 1 ó 2, que ceden antes de los 3 meses con la administración de α -bloqueantes. El 22% de los pacientes requirieron la continuación del tratamiento con α -bloqueantes durante un periodo superior a 4 meses. Ningún paciente presenta incontinencia. La existencia de retención aguda de orina, que requiera la colocación de sonda, es inferior al 4%. Si se analiza la función urinaria tras la braquiterapia de rescate, se observa que la sintomatología urinaria empeora discretamente durante las primeras semanas postratamiento para estabilizarse seguidamente durante unos meses y después mejora de forma muy importante, regresando a valores mejores a los iniciales a los 12 meses del tratamiento.

Las complicaciones rectales observadas son tenesmo rectal y rectorragias, que se presentan en grado 1 ó 2. No está descrito ningún paciente que haya presentado úlcera rectal o fistula uretrorrectal, tras la braquiterapia de rescate, pero obviamente los pacientes deben ser advertidos de este riesgo y todas las medidas posibles tomadas para limitar la dosis que recibe el recto.

La tasa actuarial de supervivencia libre de fallo a 2 años es del 89-93% y a 5 años del 85-90%. Lee y col. encontraron en 21 pacientes seguidos 5 años tratados mediante braquiterapia de alta tasa de dosis, 13 (62%) que habían alcanzado un nadir de PSA<0,1 ng/ml.

Las metástasis a distancia son, quizá, el mayor reto para estos pacientes. La frecuencia de metástasis es del 20% a 5 años. Al ser un grupo de pacientes que tienen un elevado riesgo quirúrgico o una enfermedad relativamente agresiva, debe valorarse cuidadosamente la realización de hormonoterapia adyuvante con bloqueo androgénico completo durante un periodo prolongado de tiempo, entre 1 y 3 años.

Crioterapia

La crioterapia moderna, incorporando el guiado de los agujas por ecografía transrrectal, la colocación de los tubos por vía perineal y el calentamiento uretral, fue introducida en 1993 (Onik 1993). Dada la dificultad de la prostatectomía de rescate, la crioterapia encontró fácilmente un papel como tratamiento de rescate tras el fracaso a radioterapia o braquiterapia.

Las tasas de control tras crioterapia de rescate descritas están en torno al 40% a los 20 meses, si consideramos como referencia un valor de PSA inferior a 0,5 ng/ml o del 70 % a los 2 años si consideramos como indicativo de recaída el valor de 2 ng/ml por encima del nadir. Esto revela la disparidad de criterios empleados en el seguimiento de los pacientes post crioterapia. Mientras que lo deseable sería la existencia de valores de PSA indetectables tras la crioterapia si se hubiese conseguido la completa desaparición de la próstata y la no existencia de metástasis a distancia, la experiencia demuestra que la completa crioablación de la próstata raramente se consigue. No obstante, independientemente de la definición de control bioquímico que empleemos, los pacientes con un PSA inicial inferior a 10 ng/ml, un grado de Gleason inferior a 8 y un estadio inicial inferior a T3 N0 M0 evolucionan significativamente mejor que el resto de pacientes.

Hay factores técnicos que también influyen en los resultados. Los pacientes tratados mediante doble ciclo de enfriamiento-calentamiento así como los pacientes tratados con más de 8 catéteres criogénicos evolucionan mejor que los tratados mediante ciclo simple o 8 o menos catéteres. El valor del nadir de PSA tras la crioterapia también juega un importante papel pronóstico en cuanto a las probabilidades de control bioquímico.

Se han encontrado biopsias positivas a los 6 meses de la crioterapia en más del 24% de los casos y que el 59% de los pacientes presentan restos viables de tejido prostático, con células tanto benignas como malignas viables residuales. Estos hallazgos sugieren que la crioterapia tiene una capacidad relativa en controlar localmente el cáncer, tiene poca capacidad en eliminar el resto de la próstata, con lo cual existen fundados temores acerca de las recidivas locales futuras, por lo cual debe realizarse un seguimiento muy estrecho de los pacientes tratados mediante cri-

terapia de rescate.

Las complicaciones de la crioterapia de rescate son más frecuentes y severas que la crioterapia primaria. Estas incluyen principalmente la incontinencia urinaria, disfunción eréctil y dolor pélvico. La incontinencia urinaria la presenta el 47% de los pacientes. La disfunción eréctil es prácticamente constante y los pacientes deben ser advertidos previamente al tratamiento. El dolor pélvico, rectal o perineal es relativamente frecuente y afecta de forma significativamente adversa a la calidad de vida en el 45% de los pacientes. La obstrucción urinaria, con expulsión de material necrótico es casi constante, por lo que se requiere una sonda suprapública durante un periodo de tiempo de alrededor de 4 semanas. En general, la frecuencia y severidad de las complicaciones varía con la duración y extensión del área de enfriamiento. Cuanto mayor sea el área y más prolongado el enfriamiento, deben esperarse más efectos colaterales sobre los tejidos adyacentes. Sin embargo, debe destacarse que el enfriar un área menos extensa al objeto de producir menos complicaciones, se traduce en una menor efectividad en eliminar el tejido prostático y en una mayor incidencia de recidivas. Las recaídas a nivel del ápex son más frecuentes que en otras localizaciones debido al intento de preservar la función del esfínter uretral.

Hormonoterapia

La hormonoterapia se ha empleado como tratamiento de rescate ante una recidiva de cáncer de próstata tanto de forma aislada como asociada a los otros tratamientos. La hormonoterapia tras cirugía de rescate, no parece influir sobre los resultados obtenidos, por lo que suele reservarse para los casos de existencia de metástasis ganglionares o a distancia.

La hormonoterapia se ha demostrado muy eficaz como tratamiento adyuvante en los casos de neoplasias de próstata de riesgo elevado tratados mediante radioterapia.

En los casos tratados mediante braquiterapia de rescate, la adición de hormonoterapia prolonga el intervalo libre de enfermedad, mejora el control local y, probablemente, alarga la supervivencia. El tratamiento recomendado es el bloqueo androgénico completo, combinándose un

agonista LHRH con un antiandrógeno. La duración total del tratamiento recomendada, podría encuadrarse en 2 categorías: corto tiempo y largo tiempo. El periodo corto de hormonoterapia incluye 2 meses antes de la radioterapia y 2 meses durante la radioterapia. El periodo largo de hormonoterapia incluye el periodo corto más 2 años de tratamiento adyuvante. Se consideran candidatos al tratamiento de duración corta aquellos casos que presentan un riesgo superior al 15% de presentar metástasis ganglionares o los pacientes con enfermedad macroscópica, entendiendo como tal aquellos casos con una masa palpable, más del 50% de biopsias positivas o enfermedad T3. Es importante recordar que para beneficiarse del tratamiento hormonal de duración corta, éste debe efectuarse concomitantemente a la radioterapia pélvica. Los pacientes candidatos a ser tratados mediante la hormonoterapia de duración prolongada son aquellos que presentan tumores Gleason 8-10 o T3 Gleason 7²¹.

Bibliografía

- 1.** Zelefsky M, Fuks Z, Hunt M y cols.: *High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer.* J Urol, 2001;166: 876-882.
- 2.** Zelefsky M, Leibel SA, Gaudin PB y cols.: *Dose escalation with 3 dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:491-497.
- 3.** Fukanga-Johnson N, Sandler HM, McLaughlin PW y cols.: *Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:311-317.
- 4.** Guix B, Henriquez I; Bartrina JM y cols.: *Dose escalation by combined treatment 3D-conformal radiotherapy plus HDR brachytherapy as treatment for intermediate or high-risk prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome of a prospective randomized trial.* Radiother Oncol 2007; 83 (S1): s39.
- 5.** Zietman AL, Coen JJ Dallow KC y cols.: *The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome.* J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:311-317.
- 6.** Catton C, Gospodarowicz M, Mui J y cols.: *Clinical and biochemical outcome of conventional dose radiotherapy for localized prostate cancer.* J Urol 2002; 9:1444-1449.
- 7.** Zagars GK Pollack A y SmithLG: *Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3, NX/N0, M0) adenocarcinoma of the prostate.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44:809-813.
- 8.** Zelefsky M, Fuks Z, Hunt M y cols.: *High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 53: 111-1118.
- 9.** Guix B, Bartrina JM Henriquez I y cols.: *Combined treatment US-image guided radiotherapy plus HDR brachytherapy as treatment for intermediate- or high-risk prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome of a dose-escalation prospective randomized trial.* Eur J Urol 2007.
- 10.** Galalae RM, Martinez AA, Mate T y cols.: *Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer.* In J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58:1048-1055.

- 11.** Pollack A, Zagars GK, Starkschall G y cols.: *Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial*. In J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1097-1105.
- 12.** Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM y cols. *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial, comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy*. J Clin Oncol 2006; 24: 1990-1996.
- 13.** Zietman AL, DaSilvio ML SDlater JD y cols.: *Comparison of conventional-dose vs high high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial*. JAMA 2005; 294:1233-1239.
- 14.** Smathers S, Wallner K, Sprouse J y cols.: *Temporary PSA rises and repeat prostate biopsies after brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1207-1211.
- 15.** Crook J, Malone S, Perry G y cols.: *Post radiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:355-360.
- 16.** Lee B, Shinohara K, Weinberg V y cols.: *Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67: 1106-1112.
- 17.** Guix B, Guedea F, Henríquez I y cols: *Treatment of intermediate- or high-risk prostate cancer by dose escalation with HDR brachytherapy: Early toxicity and biochemical outcome of two treatment regimens*. J Clin Oncol 2006 Prostate Cancer Symposium Proceedings; 25:18(s) 92.
- 18.** Henríquez I, Guix B, Prada P y cols.: *Rescate con braquiterapia en pacientes con cáncer de próstata y fallo bioquímico a radioterapia externa*. XV Jornada de l'Associació d'Uròlegs de Comàrques. Caldes de Malavella 2007.
- 19.** Onik G, Cohen JK Reyes GD y cols.: *Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate*. Cancer 1993; 72:1291-96.
- 20.** Henríquez I, Guix B, Pujol F y cols.: *Estado actual de la deprivación androgénica (DA) en el cáncer de próstata*. Encuentros médicos. Lab. Ipsen. 2007.
- 21.** Gottschalk AR y Roach M: *The use of hormonal therapy for prostate cancer: analysis of prospective randomised trials*. Br J Cancer. 2004; 90:950-954.

Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado

capítulo 26

Tratamiento de la Enfermedad Metastásica

José A. Sánchez Calzado - Inmaculada Castro Baeza -
Carmen María Mesa Sáenz
Servicio de Gestión de Oncología Radioterápica
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA - SEVILLA

CONTENIDO

- Enfermedad hormonosensible • Enfermedad hormonorrefractaria
 - Tratamientos paliativos • Resumen

Datos del registro del Centro para la Investigación del Cáncer de Próstata del Departamento de Defensa estadounidense muestran que la proporción de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico ha descendido desde el 15% en los primeros años de la era PSA al 3% en 2001¹. Por otro lado, aunque muchos pacientes se diagnostican en fases mucho más precoces de la enfermedad, en un porcentaje significativo se produce progresión bioquímica y clínica tras los tratamientos locales. En estos pacientes, la progresión bioquímica suele ser el primer paso hacia la enfermedad avanzada. Sin embargo, es difícil establecer un marco temporal desde que empieza a elevarse el PSA hasta la aparición de las metástasis, lo que dificulta la utilización de la progresión bioquímica como criterio único para la toma de decisiones terapéuticas. Baste decir, por ejemplo, que desde la primera elevación del PSA tras prostatectomía radical (PR) hasta la aparición de metástasis óseas transcurre una mediana de tiempo de 8 años, siendo la mediana de supervivencia desde la aparición de las metástasis de unos 5 años². Esto, unido al hecho de que muchos de los pacientes con cáncer de próstata son mayores y con numerosas comorbilidades, hacen que las decisiones sobre el tratamiento de la enfermedad diseminada deban fundamentarse en algo más que la progresión del PSA.

Los objetivos principales del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico son prolongar la supervivencia, retrasar la progresión de la enfermedad y mantener o mejorar la calidad de vida. Estamos obligados a individualizar el objetivo en cada caso concreto, teniendo en

cuenta las características del paciente y del tumor, la "biografía terapéutica" del cáncer de próstata, así como la eficacia y el perfil de toxicidad de cada opción terapéutica. Las características de los pacientes a tener en cuenta incluyen la edad, esperanza de vida, comorbilidades, tratamientos anteriores para el cáncer de próstata y preferencias del propio paciente. Las características del tumor a valorar incluyen, fundamentalmente, grado de extensión, tipo de afectación (ósea o visceral), presencia de síntomas y dependencia hormonal.

Al cáncer de próstata diseminado podemos enfrentarnos en un doble contexto, de enfoque terapéutico muy distinto: **a)** enfermedad hormonosensible; **b)** cáncer de próstata hormonorrefractario (CPHR). Como veremos, en el primer caso no existe especial discusión sobre el tratamiento a realizar. Es en el CPHR donde se plantean los mayores dilemas y los principales retos. Hasta hace poco, la hormonorrefractariedad daba paso directo al uso de medidas meramente paliativas. Sin embargo, algunos acontecimientos recientes en el ámbito de la quimioterapia han cambiado el panorama de estos pacientes, para los que ahora se nos ofrecen algunas opciones de tratamiento de probada efectividad, que han repercutido incluso en el principal criterio de valoración existente en la oncología: la supervivencia. De hecho, en este escenario la discusión actual se centra en buena parte en la definición de los criterios de selección que nos permitan identificar a aquéllos pacientes que realmente se van a beneficiar de la quimioterapia.

En cualquier caso, aunque existen varias guías de práctica clínica sobre el manejo del cáncer de próstata diseminado, la decisión de ¿a quién, cómo y cuándo tratar? son las tres cuestiones claves en esta materia que deben ser individualizadas.

Enfermedad Hormonosensible

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

El cáncer de próstata diseminado es muy sensible a la deprivación androgénica en una primera fase, denominada con toda propiedad de hormonosensibilidad o andrógenodependencia, cuya mediana de duración es de 12 a 18 meses, tras los cuales pasará a la fase de hormonorresistencia, hormonorrefractariedad o androgenoindependencia. En esta

fase, la deprivación androgénica (DA) de primera línea produce una tasa de respuestas bioquímicas, objetivas y sintomáticas del 80%³. Actualmente no se discute que el tratamiento de elección de primera línea en el carcinoma prostático diseminado hormonosensible sea la DA, habiéndose trasladado la discusión a las preguntas que enumeramos en la tabla 1.

Tabla 1- Principales cuestiones en torno al tratamiento de la enfermedad diseminada hormonosensible⁴.

1. ¿Cuál puede considerarse la opción terapéutica inicial estándar?
2. ¿Son los antiandrógenos tan efectivos como las diversas formas de deprivación androgénica?
3. ¿Es el bloqueo androgénico completo mejor que la DA sola?
4. ¿La DA temprana obtiene mejores resultados que la diferida?
5. ¿Es la DA intermitente tan buena como la continua?
6. ¿Pueden aportar algo a la hormonoterapia otros tratamientos sistémicos?

Aunque no todas estas preguntas son fáciles de contestar, de los diversos metaanálisis y estudios prospectivos aleatorios que comparan los diversos tratamientos hormonales de primera línea en el cáncer de próstata hormonosensible⁵⁻¹⁰, se pueden extraer las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- La vigilancia expectante en los pacientes inicialmente M1 no constituye una opción estándar, ya que puede implicar una menor supervivencia y un mayor número de complicaciones que la hormonoterapia inmediata (recomendación grado B).
- En los pacientes M1 iniciales, la hormonoterapia constituye el tratamiento estándar, no debiendo negarse a ningún paciente sintomático (recomendación grado A).
- No existen diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global, libre de enfermedad o libre de progresión entre la orquiectomía bilateral, los análogos de la LHRH y el DES (3 mg/día) para el tratamiento de primera línea del cáncer de próstata metastásico hormonosensible (nivel de evidencia I).
- Aunque no existen estudios que comparen directamente los diferentes análogos de la LHRH, la evidencia indirecta sugiere que no existen

diferencias significativas entre ellas.

- A los pacientes con cáncer de próstata metastásico que inician tratamiento hormonal de primera línea se les debe ofrecer la DA, ya sea orquiectomía o análogos de la LHRH (recomendación grado A).
- Aunque el DES obtiene los mismos resultados que la orquiectomía y los análogos de la LHRH, sus efectos adversos lo desaconsejan en primera línea, pudiendo ser útil como tratamiento de segunda línea, para verificar la hormonorrefractariedad o para diferir la administración de quimioterapia.
- No existen diferencias significativas en la supervivencia global a 1 y 2 años entre los pacientes tratados con bloqueo androgénico completo (BAC [castración quirúrgica o médica con análogos de la LHRH, más antiandrógenos]) en comparación con el mismo tratamiento sin antiandrógenos (nivel de evidencia I). El BAC produce una modesta mejora de la supervivencia global y específica a los 5 años, pero se asocia con mayor incidencia de eventos adversos, mayor tasa de abandonos del tratamiento y disminución de la calidad de vida.
- No se recomienda el uso rutinario de BAC como tratamiento hormonal de primera línea (recomendación grado A).
- El efecto vasogénico de los análogos de la LHRH deben bloquearse con la administración de un antiandrógeno durante tres semanas, iniciándolo al menos tres días antes del análogo.
- Aunque en algunas circunstancias (p. ej., cuando el paciente quiere conservar la función eréctil) se puede utilizar un antiandrógeno en monoterapia, aún no se ha evaluado adecuadamente su eficacia en comparación con los análogos de la LHRH.
- Cuando la enfermedad metastásica provoca síntomas (p. ej. dolor óseo), existe un claro consenso de que debe iniciarse el tratamiento hormonal inmediatamente. En la mayoría de los pacientes se consigue un rápido alivio sintomático.
- Si la enfermedad metastásica no provoca síntomas, la recomendación de tratar es menos clara, aunque se aconseja iniciar la DA en el momento del diagnóstico (recomendación grado B), ya que, si bien no existe evidencia de una clara ventaja en términos de supervivencia para los pacientes M1 asintomáticos que reciben tratamiento inmediato, el retraso de la DA hasta la aparición de síntomas puede conllevar un mayor riesgo de complicaciones como compresión medular o fractura patológica.

- El uso de la DA intermitente en los pacientes con cáncer de próstata metastásico debe considerarse actualmente una forma de tratamiento en investigación (recomendación grado C). Los datos existentes sugieren que con el tratamiento intermitente mejora la calidad de vida, se reducen los efectos adversos y los costes, pero sigue sin estar claro qué pacientes pueden beneficiarse más, cuándo iniciar este tipo de tratamiento, durante cuánto tiempo tratar antes de parar y cuándo reiniciar el siguiente ciclo.
- Los pacientes con enfermedad hormonosensible y compresión medular o fractura patológica pueden requerir cirugía o radioterapia, pero esto no debe impedir el inicio del tratamiento hormonal.
- A pesar de que parece clara la eficacia de la DA en pacientes con enfermedad metastásica hormonosensible sintomática, está por determinar si otros tratamientos sistémicos efectivos confieren beneficios adicionales a la AD o son mejores que ésta.

Enfermedad Hormonorrefractaria

Aunque existe en esta Guía un capítulo específico sobre el tratamiento de la enfermedad refractaria, especialmente centrado en el papel de la quimioterapia, no podemos dejar de hacer un análisis global de los diversos aspectos del tratamiento del cáncer de próstata androgenoindpendiente diseminado.

La enfermedad metastásica hormonorrefractaria se caracteriza por la presencia de progresión bioquímica, clínica o radiológica a pesar del tratamiento hormonal. Para calificar a un cáncer prostático de hormonorrefractario hay que confirmar que la testosterona está en niveles de castración ($<1,75$ nmol/L), debiéndose instaurar un bloqueo androgénico efectivo si no fuera así.

Debido a la gran variabilidad en su curso clínico, la presencia de enfermedad metastásica hormonorrefractaria no se correlaciona automáticamente con la aparición de manifestaciones clínicas o con una supervivencia necesariamente corta. Aunque suele asumirse una mediana de supervivencia de 12 a 16 meses en estos pacientes¹¹, probablemente suponga una subestimación, ya que resulta difícil ofrecer datos seguros

en esta población.

Más que cuantificar el tiempo de supervivencia en el CPHR, los investigadores han intentado identificar qué pacientes pueden beneficiarse de nuevas maniobras terapéuticas en términos de supervivencia, alivio sintomático o calidad de vida. Como en otras situaciones, se viene utilizando la dinámica del PSA para medir la progresión de la enfermedad, adoptar decisiones terapéuticas y predecir los resultados. Sin embargo, pocos estudios se han centrado en el análisis directo de este aspecto, por lo que la mayoría de los datos proceden de subanálisis y revisiones retrospectivas de subgrupos de pacientes incluidos en los ensayos clínicos que estudian la eficacia de los diversos regímenes terapéuticos. Todavía no han identificado los estudios prospectivos ningún factor definitivamente predictivo de supervivencia en el CPHR, lo que hace aún más difícil la predicción de resultados en esta población de pacientes cada vez más numerosa.

TRATAMIENTO HORMONAL DE SEGUNDA LÍNEA

Hasta ahora, ninguna maniobra hormonal de segunda línea ha conseguido aumentar significativamente la supervivencia global, por lo que su uso puede considerarse paliativo. Suele seguirse un principio que podríamos formular de la siguiente forma: "Si no has usado un antiandrógeno, adminístralo; si lo estás utilizando, retíralo". La primera maniobra, pues, consiste en la retirada del antiandrógeno en caso de BAC, consiguiéndose una tasa de respuestas del 20 al 30%, expresada como una disminución de más del 50% del PSA, con una mediana de duración de 4 a 6 meses^{12,13}. Este "síndrome de la retirada del antiandrógeno" se ha observado tanto con antiandrógenos esteroideos como no esteroideos. En general, esta maniobra debe reservarse para ese gran grupo de pacientes asintomáticos en los que es difícil de justificar la quimioterapia, pero que, debido a la elevación progresiva del PSA, demandan tratamiento fuera del contexto de ensayos clínicos. Sin embargo, no debemos olvidar que la observación sigue siendo una opción válida.

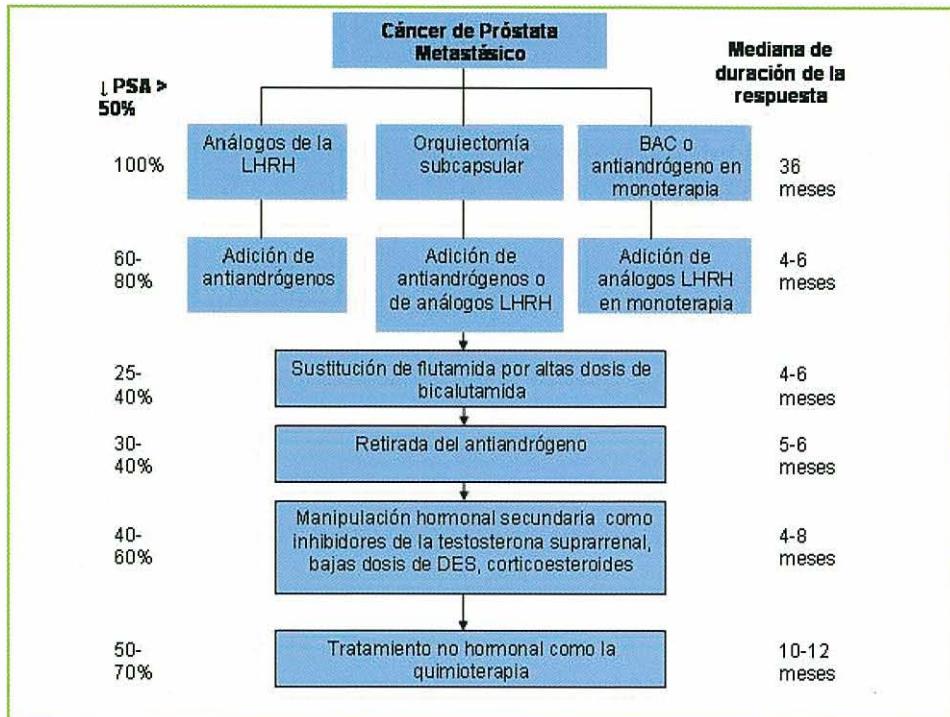
Excepto en pacientes con testosterona en niveles superiores a los de castración, es difícil predecir qué subgrupo de pacientes en tratamiento con análogos de la LHRH se va a beneficiar de la adición de antiandrógenos como maniobra hormonal de segunda línea. En cualquier caso,

parece que sólo una minoría de ellos obtiene algún beneficio¹⁴. Aunque la bicalutamida -un antiandrógeno no esteroideo- ha demostrado una relación dosis-respuesta en pacientes con cáncer de próstata hormono-sensible (lo que significa que 200 mg de bicalutamida normalizan el PSA de forma más efectiva que 50 mg), no está demostrado el beneficio de la administración de dosis superiores de este fármaco en segunda línea.

Aproximadamente el 10% de los andrógenos circulantes son segregados por las glándulas suprarrenales. En los estados de androgenoindependencia, algunas células tumorales siguen siendo sensibles a los andrógenos, por lo que se han utilizado fármacos que inhiben la esteroideogénesis suprarrenal para inducir una respuesta. Entre éstos se encuentran la aminoglutetimida, el ketoconazol y los corticoides, consiguiéndose respuestas del PSA en alrededor del 25% de los pacientes. Resulta interesante comentar el posible papel del ketoconazol en el tratamiento de segunda línea del CPHR, de la mano del estudio 9583 del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB)¹⁵. Se trata de un estudio fase III en el que se aleatorizaron 260 pacientes en el momento de la progresión tras BAC a retirada del andrógeno y administración de ketoconazol simultáneo, o a retirada del andrógeno seguida de ketoconazol en el momento de la progresión del PSA. La tasa de respuestas del PSA entre los que sólo hicieron retirada del antiandrógeno fue del 13%, en comparación con el 30% en el brazo de tratamiento combinado ($p=0,001$). En el 14% de los pacientes del grupo tratado con ketoconazol de entrada se apreciaron respuestas objetivas de las lesiones. Estos datos confirman que el ketoconazol resulta un fármaco efectivo cuando se administra simultáneamente a la retirada del antiandrógeno. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre los dos brazos (16,7 meses en el grupo con ketoconazol inicial, frente a 15,3 meses en el grupo de ketoconazol diferido ($p=NS$)). Sin embargo, es importante destacar que los pacientes que obtuvieron un descenso del PSA $\geq 50\%$ con ketoconazol tuvieron una supervivencia más larga (41 meses frente a 13 meses; $p=0,001$), indicando que la "respuesta" del PSA a una maniobra hormonal de segunda línea supone un beneficio en la supervivencia, lo que implica que los pacientes considerados hormonorrefractarios pueden obtener algún beneficio clínico de los agentes que reducen los andrógenos circulantes, permitiendo retrasar la administración de quimioterapia o sustituirla en aquellos casos en los que se prevea una mala tolerancia.

En la figura 1 mostramos el diagrama de flujo de las distintas opciones terapéuticas en el cáncer de próstata metastásico.

Figura 1- Diagrama de flujo de las distintas opciones terapéuticas en el cáncer de próstata metastásico¹⁶



Evidencias y recomendaciones:

- Una vez documentada la progresión del PSA, está recomendado cesar el tratamiento antiandrogénico (recomendación grado B).
- Cuatro a seis semanas después de interrumpir el antiandrógeno puede apreciarse un efecto eventual de su retirada (recomendación grado B).
- No existe una recomendación clara sobre el fármaco más efectivo en hormonoterapia de segunda línea, ya que existen pocos datos procedentes de estudios aleatorizados (recomendación grado C).

Quimioterapia

Aunque, como hemos dicho, este aspecto se analiza con más amplitud en

el capítulo 22 de esta guía, haremos un breve repaso de los principales hitos en este campo.

En los años ochenta y principios de los noventa se estudió ampliamente el uso de mitoxantrona más corticoides en pacientes con CPHR con metástasis óseas sintomáticas^{17,18}. En el estudio 9182 del CALGB¹⁷ se aleatorizaron 244 pacientes con CPHR sintomático a recibir 12 mg/m² de mitoxantrona más hidrocortisona frente a hidrocortisona sola. Aunque no se encontraron diferencias en la supervivencia, la tasa de respuestas del PSA, la mediana de tiempo hasta la progresión y la calidad de vida mejoraron significativamente en el brazo con mitoxantrona. En el otro estudio, Tannock y col.¹⁸ utilizaron prednisona en vez de hidrocortisona, con un esquema por lo demás similar al estudio del CALGB. De los 161 pacientes con metástasis óseas dolorosas aleatorizados, se apreció un beneficio significativo en términos de reducción del dolor y de duración de la paliación en el grupo de mitoxantrona, en comparación con el de prednisona sola, sin que se observaran diferencias en la tasa de respuesta del PSA ni en la mediana de supervivencia. La calidad de vida mejoró en ambos estudios gracias a la reducción del dolor.

También durante los noventa se realizaron diversos estudios fase II que demostraron una clara eficacia de los regímenes basados en docetaxel en pacientes con CPHR¹⁹. Algunos de estos regímenes utilizaban docetaxel más estramustina. Basándose en los resultados alentadores de estos ensayos, se realizaron dos estudios fase III aleatorizados independientes para probar la eficacia de docetaxel frente a mitoxantrona/prednisona (MP)^{20,21}.

El estudio 9916 del *Southwest Oncology Group* (SWOG)²⁰ comparó docetaxel más fosfato de estramustina con MP. Se aleatorizaron 674 pacientes con CPHR a recibir mitoxantrona a dosis de 12 mg/m² cada 3 semanas y 5 mg de prednisona oral dos veces al día, ó 60 mg/m² de docetaxel más estramustina cada 3 semanas. En el estudio internacional TAX 327²¹, se aleatorizaron 1.006 pacientes con CPHR a recibir docetaxel (35 mg/m²) semanal, frente a docetaxel (75 mg/m²) cada 3 semanas, o mitoxantrona (12 mg/m²) también cada 21 días. En este estudio todos los pacientes tenían CPHR metastásico, el 90% con afectación ósea, un tercio de los cuales necesitaba tomar analgésicos opiáceos para el control del dolor. En el estudio SWOG 9916, el 88% tenía metástasis óseas y algo

más de un tercio requería analgésicos opiáceos.

Ambos estudios muestran resultados similares. En SWOG 9916, la mediana de supervivencia global fue mayor en el grupo que recibió docetaxel y estramustina que en el de mitoxantrona y prednisona (17,5 frente a 15,6 meses), lo que se tradujo en un coeficiente de riesgo (HR) de muerte de 0,80 (IC del 95%, 0,67 a 0,97). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 6,3 meses en el grupo de docetaxel más estramustina y de 3,2 meses en el de mitoxantrona y prednisona ($p<0,001$). Se apreció una disminución de al menos el 50% del PSA en el 50% y 27%, respectivamente ($p<0,001$), observándose respuesta objetiva del tumor en el 17% y 11%, respectivamente ($p=0,30$). La toxicidad grado 3-4 relativa a fiebre neutropénica ($p=0,01$), náuseas y vómitos ($p>0,001$) y eventos cardiovasculares ($p=0,001$) fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron docetaxel y estramustina que en el grupo de mitoxantrona y prednisona. El alivio del dolor fue similar en ambos grupos.

En el estudio TAX 327 no se valoró la supervivencia libre de progresión, pero la mediana de supervivencia de todos los pacientes tratados con docetaxel fue de 18,2 meses, en comparación con 16,4 meses para los tratados con mitoxantrona (HR de 0,83; $p=0,03$). El análisis de supervivencia de los pacientes tratados con docetaxel reveló que la supervivencia en los tratados con el esquema semanal fue de 17,3 meses (HR de 0,91 en comparación con MP; IC del 95% de 0,75 a 1,11; $p=0,36$), mientras que la supervivencia con docetaxel cada tres semanas fue de 18,9 meses (HR de 0,76 en comparación con MP; IC del 95% de 0,62 a 0,94; $p=0,009$). Docetaxel trisemanal también fue superior a MP en respuestas del dolor (35% frente a 22%; $p=0,01$); los dos grupos tratados con docetaxel tuvieron mayor tasa de disminución $\geq 50\%$ del PSA que MP (45 y 48% frente a 32%; $p<0,001$). No hubo diferencias en las respuestas radiológicas entre los tres brazos. Los efectos adversos fueron similares en los tres grupos de tratamiento. Sin embargo, tanto el dolor como la calidad de vida mejoró significativamente en los grupos tratados con docetaxel.

Tabla 2-Resultados de los dos estudios fase III que comparan docetaxel frente a mitoxantrona y prednisona^{20,21}.

Criterio de valoración	SWOG 9916	TAX 327
Respuesta del PSA a docetaxel (%)	50	45,4
Respuesta del PSA a mitoxandrona (%)	27	32
Supervivencia global de pacientes tratados con doxatol (meses)	18	18,9
Mejoría de la supervivencia frente a MP (meses)	2	2,5
HR frente a MP (valor de p)	0,8 (0,01)	0,76 (0,009)

Abreviaturas: SWOG: Southwest Oncology Group; MP: mitoxantrona y prednisona;
HR: coeficiente de riesgo.

En cuanto a la comparación directa entre la quimioterapia con docetaxel y las maniobras hormonales de segunda línea en el CPHR, el estudio 1899 del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) se diseñó para estudiar este aspecto, aleatorizando a los pacientes con CPHR metastásico a ketoconazol o docetaxel. A pesar de sus excelentes fundamentos racionales, se cerró antes de tiempo debido a la escasa inclusión de pacientes, dejando este asunto sin resolver.

Evidencias y recomendaciones:

- En pacientes con CPHR que reúnen las condiciones para recibir quimioterapia, docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas produce un beneficio significativo en la supervivencia (recomendación grado A).
- En pacientes con metástasis óseas sintomáticas debidas a CPHR, tanto docetaxel como mitoxantrona más prednisona o hidrocortisona son opciones terapéuticas válidas (recomendación grado A).
- Es necesario discutir individualizadamente con cada paciente los posibles beneficios de la quimioterapia y los efectos adversos esperables (recomendación grado C).

Modelos Predictivos para la Toma de Decisiones en el CPHR

Una de los grandes temas de debate en el uso de la quimioterapia de primera línea en el CPHR se centra en los criterios de selección de los pacientes para dicho tratamiento, ya que parece evidente que no todos se benefician por igual, dada la heterogeneidad de situaciones englobadas bajo la expre-

sión común "cáncer de próstata hormonorrefractario". Una estrategia para determinar si es más adecuado utilizar quimioterapia, una maniobra hormonal de segunda línea, o tratamientos paliativos -dada la ausencia de estudios aleatorizados comparativos- es utilizar modelos predictivos que nos ayuden a determinar antes del tratamiento el pronóstico de cada paciente. Hasta ahora se ha desarrollado un modelo de partición recursiva²² y tres nomogramas²³⁻²⁵, que tienen en cuenta factores dependientes de la carga tumoral (p.ej., fosfatasa alcalina, LDH, PS, hemoglobina) y el fenotipo tumoral (grado de Gleason, PSA, tiempo de doblamiento de PSA [TDPSA]). Cada factor tiene un peso, y la acumulación de factores en cada caso conduce a un peso final que se traduce en una estimación del pronóstico del paciente a los 12 y 24 meses y en la predicción de la mediana de supervivencia.

El modelo pronóstico de Shulman y col.²² incluye como variables la presencia de enfermedad metastásica en el momento de la progresión, tiempo hasta la recurrencia del PSA y TDPSA (figura 2), logrando identificar tres grupos de riesgo altamente independientes, tomando como criterio de valoración la supervivencia libre de eventos, cuya mediana fue de 6, 33,6 y 96 meses para los grupos de alto, intermedio y bajo riesgo, respectivamente (figura 3). Se encontró que cada grupo de riesgo era capaz de predecir independientemente la supervivencia libre de eventos. En este modelo, la historia detallada de la evolución del PSA y la existencia de enfermedad metastásica conocida fueron suficientes para estratificar a los pacientes con CPHR.

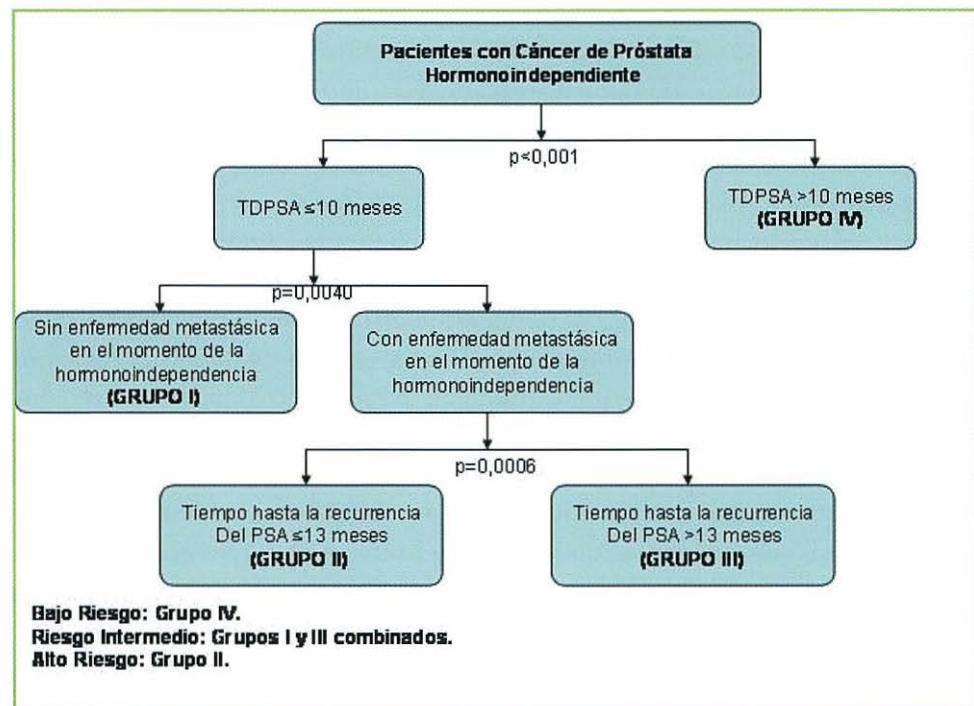


Figura 2- Análisis de partición reclusiva de Shulman utilizado para identificar 3 grupos de riesgo en pacientes con CPHR

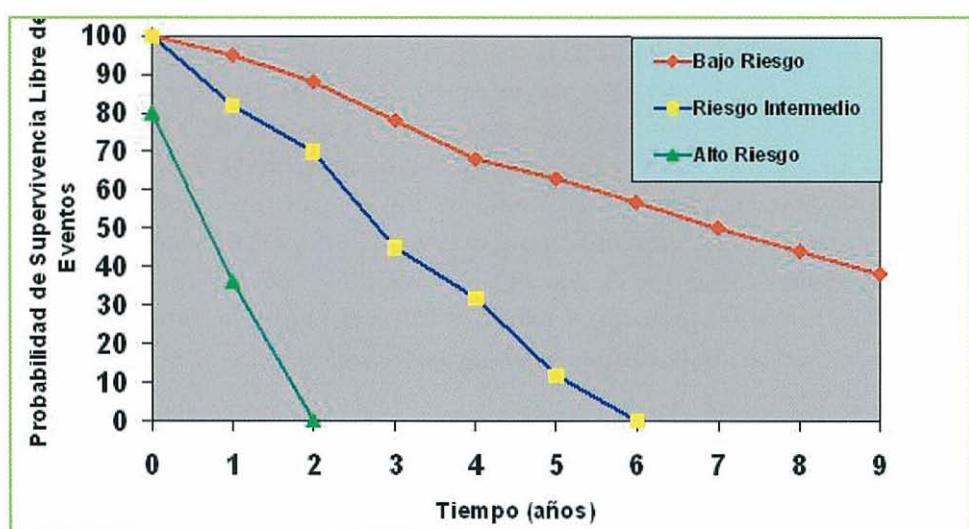


Figura 3- Curvas de supervivencia libre de eventos en los tres grupos de riesgo

El nomograma más reciente ha sido publicado por Svateck y col. en 2006. Utiliza un modelo uni y multivariado para su elaboración, basándose en la misma población de pacientes que el modelo de partición recursiva de Shullman. La evaluación de las variables predictivas demostró que el TDPSA desde la hormonorrefractariedad, el tiempo desde el inicio de la deprivación androgénica hasta la hormonorrefractariedad y el nivel del nadir del PSA representaban elementos fuertemente predictivos de mortalidad específica en pacientes con CPHR. La combinación de estas variables con el PSA en el momento de iniciar la deprivación androgénica dio como resultado un nomograma con un 81% de precisión en la predicción de fallecimiento por CPHR; es decir, en torno a un 14% más preciso que el nomograma de Smaletz²³ y un 13% más preciso que el de Halabi²⁴. También resulta más preciso que el modelo de partición recursiva ya mencionado, publicado con anterioridad por el mismo grupo de autores. Nos remitimos al artículo original para una descripción exhaustiva del nomograma y para familiarizarse con su manejo.

Estos modelos pueden resultar útiles a la hora de determinar si es razonable plantear a un paciente quimioterapia en vez de una nueva maniobra hormonal o sólo tratamiento sintomático, pero requieren validación prospectiva, ya que el uso precoz de la quimioterapia en el CPHR puede no aportar beneficios significativos y proporcionar, por el contrario, una toxicidad importante, haciéndola innecesaria en muchos pacientes.

Aunque ya están en marcha varios estudios para tratar de aclarar estos aspectos, por ahora es aconsejable utilizar docetaxel de forma conservadora y sólo cuando sea verdaderamente necesario, dada la falta de quimioterapia efectiva de segunda línea (de hecho, por ahora sólo se utiliza la mitoxantrona). Lo contrario podría llevar a la aparición de resistencia a docetaxel en momentos en que el paciente tiene todavía una perspectiva vital relativamente larga, dejándonos literalmente desarmados cuando la enfermedad metastásica se haga floridamente sintomática.

Quimioterapia de segunda línea

A pesar de su eficacia en estos pacientes, el docetaxel sigue constituyendo una solución a corto plazo, con una mediana de duración de la respuesta de 6 a 9 meses, transcurridos los cuales muchos pacientes siguen teniendo un buen estado general (PS), constituyendo candidatos adecua-

dos para tratamientos de segunda línea. Uno de los principales problemas sin resolver, pues, es el tratamiento del CPHR que progresa tras quimioterapia de primera línea. El mayor estudio de grupos cruzados comparando docetaxel y mitoxantrona como agentes de segunda línea fue publicado recientemente por Michels y col.²⁶. Estos autores encontraron que docetaxel en segunda línea tras una primera línea con mitoxantrona producía mejores respuestas del PSA que la mitoxantrona en segunda línea tras docetaxel. A pesar de las respuestas del PSA, ninguna de estas estrategias mejoró la supervivencia libre de progresión o global.

No existen evidencias ni recomendaciones sobre quimioterapia de segunda línea en la actualidad.

Tratamientos Paliativos

Incluimos en esta apartado aquellas medidas terapéuticas que no han demostrado incidir en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata diseminado, teniendo como objetivo la mejoría de la calidad de vida a través del control sintomático o de la disminución de eventos relacionados con el cáncer, como fracturas patológicas, compresión medular o hipercalcemia. Cualquiera de estas medidas puede simultanearse con tratamientos sistémicos específicos cuando sea preciso.

Bifosfonatos

La eficacia de los bifosfonatos en los estudios aleatorizados con control por placebo en pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata ha ido variando con el tiempo. Los primeros estudios se realizaron con clodronato oral e IV, demostrando una reducción pequeña y transitoria del dolor óseo y del uso de analgésicos²⁷, sin que las diferencias alcanzaran significación estadística. Más recientemente, la asociación de clodronato con quimioterapia²⁸ u hormonoterapia²⁹ tampoco ha mejorado ninguno de los criterios de valoración, incluyendo la reducción del dolor y la calidad de vida.

Los estudios con pamidronato tampoco han sido capaces de demostrar beneficios estadísticamente significativos en la mejoría del dolor, reducción de analgésicos o eventos relacionados con el esqueleto (ERE), como

fracturas patológicas, necesidad de radioterapia o cirugía paliativa ósea, compresión medular o hipercalcemia, en comparación con el placebo³⁰.

Al contrario que otros bifosfonatos, el ácido zoledrónico ha demostrado beneficio estadísticamente significativo a largo plazo en pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata en un estudio multicéntrico aleatorizado con control por placebo³¹. En este estudio, 422 pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario con al menos una metástasis ósea fueron aleatorizados a recibir ácido zoledrónico (4 mg IV en infusión de 15 minutos) cada 3 semanas durante 24 meses, frente a placebo. El criterio de valoración principal del estudio fue el porcentaje de pacientes que desarrollaban ERE (definidos como fractura patológica, compresión medular, cirugía para tratar o prevenir una fractura, necesidad de radiotherapy sobre el hueso y cambio en el tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo). Tras 24 meses de tratamiento, el ácido zoledrónico redujo significativamente la incidencia de ERE (38% frente a 49% en el grupo placebo; $p = 0,028$), y retrasó una mediana de 6 meses la aparición de los mismos (488 días, frente a 321 días en el grupo placebo; $p=0,009$). El ácido zoledrónico redujo significativamente todo tipo de ERE (figura 4), reduciendo su riesgo global en un 36% en comparación con el placebo (HR de 0.640; IC del 95%, 0.485 a 0.845; $p=0.002$). Además, el ácido zoledrónico también produjo una reducción estadísticamente significativa del dolor óseo a los 3, 9, 21 y 24 meses de tratamiento, en comparación con el placebo.

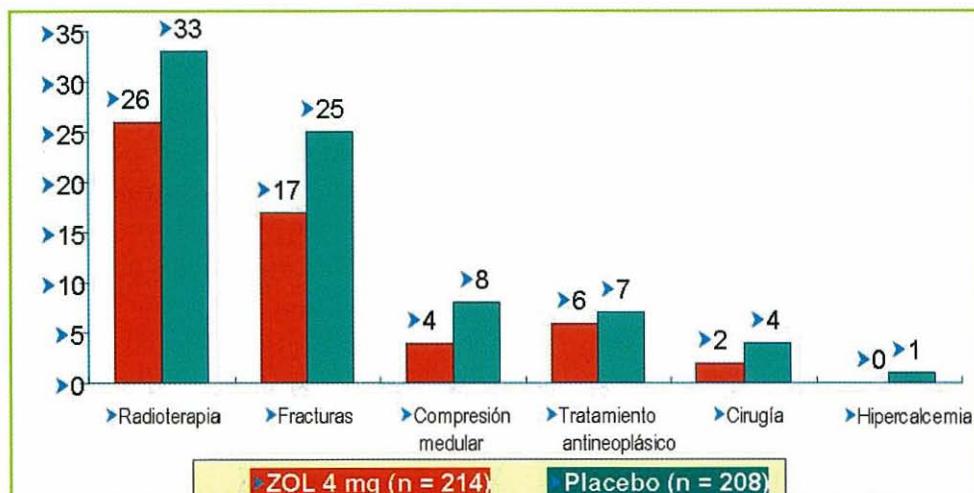


Figura 4- Reducción de todos los eventos relacionados con el esqueleto en el grupo tratado con ácido zoledrónico³⁰.

La tolerancia del tratamiento fue buena, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la reacción de fase aguda asociada con la infusión IV de los bifosfonatos. Los síntomas seudogripales se controlaron bien con antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol antes de la infusión. También apareció astenia, anemia y febrícula. El perfil de seguridad renal fue muy favorable.

En 2003, un panel de expertos expuso durante la *3rd International Consultation on Prostate Cancer* sus recomendaciones para uso de bifosfonatos en los pacientes con cáncer de próstata, que resumimos en la tabla 3³².

Tabla 3- Resumen de directrices para el uso inicial de bifosfonatos IV (adaptada de ref. 32)

Situación del paciente	Uso de Bifosfonatos IV (ácido zoledrónico)
Gammagrafía ósea Hormonosensibilidad	
Negativa Sí	Valorar su uso si el paciente tiene pérdida de masa ósea
Negativa No	Valorar su uso si el paciente tiene pérdida de masa ósea
Positiva Sí	Sí
Positiva Sí	Sí

Evidencias y recomendaciones

- La administración de bifosfonatos, principalmente ácido zoledrónico, puede prevenir las complicaciones óseas (recomendación grado A).
- Es necesario informar a los pacientes de las reacciones agudas y de la posibilidad de necrosis mandibular.

RTE y Radioisótopos

El dolor óseo debido a metástasis óseas es la señal más frecuente de enfermedad recurrente o progresiva. Cuando la enfermedad metastásica tiene una extensión relativamente limitada, con pocas localizaciones sintomáticas, el manejo inicial puede consistir en la administración de radioterapia con fines antiálgicos con cualquiera de las dosis y fraccionamientos actualmente reconocidos como isoefectivos, pudiendo variar desde 8 Gy en una sola fracción a

30 Gy en 10 fracciones. En los pacientes en los que el objetivo terapéutico es el alivio del dolor, una dosis de 8 Gy en una sola fracción, prescrita al volumen blanco adecuado, se considera actualmente el tratamiento estándar en las metástasis óseas sintomáticas no complicadas³³. Esta recomendación es válida tanto para pacientes con una como con múltiples metástasis no irradiadas previamente, sin fractura patológica ni compresión medular o de cauda equina. Este tratamiento es eficaz en el alivio del dolor en el 75-80% de los casos, con una mediana de duración de la respuesta de 6 meses. El uso de radioterapia externa o de otras medidas paliativas no debe impedir el planteamiento de tratamientos sistémicos cuando procedan.

Suele ser normal en la mayoría de estos pacientes que con el paso del tiempo también se hagan sintomáticas otras localizaciones, requiriendo nuevos tratamientos locales. Pero si el dolor aparece en zonas extensas o en múltiples áreas simultáneamente se pueden plantear alternativas a la radioterapia externa clásica, como la irradiación hemicorporal, aunque esta técnica puede requerir el ingreso del paciente frágil para el control de los efectos secundarios (náuseas, vómitos, diarreas y letargo). Su ventaja es que resulta coste-eficaz y fácil de administrar.

Para la enfermedad multimetastásica o difusa se han desarrollado algunos radioisótopos oseopecíficos. El primero fue el ³²P, pero su uso se abandonó hace tiempo debido a su profunda mielotoxicidad. Se ha demostrado que el ⁸⁹Sr, un emisor beta puro con una vida media de 50 días, es asimilado selectivamente por los osteoblastos, por lo que su uso en el cáncer de próstata metastásico está ampliamente aceptado, habiendo proporcionado efecto paliativo en las metástasis óseas sintomáticas en el 50-90% de los pacientes³⁴. Además, tiene la ventaja de que puede retrasar la aparición de dolor en otras localizaciones no sintomáticas. Sin embargo, debe utilizarse juiciosamente, ya que puede producir cambios a largo plazo en la médula ósea con disminución de las reservas hematopoyéticas, limitando futuras opciones terapéuticas, especialmente la quimioterapia e incluso la radioterapia externa.

Más recientemente se ha desarrollado un bifosfonato en el que se ha sustituido el grupo R de su estructura por un radiofármaco (¹⁵³Sa). Esta nueva molécula tiene una vida media de 2 días, habiendo proporcionado una reducción del dolor óseo en el 50% de los casos a las 4 semanas, con recuperación de las cifras de leucocitos a partir de la octava semana³⁵. Su

principal inconveniente es que, al ser emisor beta y gamma, puede ser necesario hospitalizar al paciente durante un par de días por motivos de radioprotección.

Los radiofármacos están contraindicados en pacientes con reservas inadecuadas de médula ósea debido a su mielotoxicidad. Por este mismo motivo, ha de valorarse con cuidado el uso de quimioterapia en pacientes que han recibido tratamiento con cualquiera de estos agentes.

Evidencias y recomendaciones

- En el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas es necesario valorar de forma precoz la administración RT externa y el uso adecuado de analgésicos (recomendación grado B).
- El dolor óseo metastásico puede aliviarse eficazmente con una sola fracción de 8 Gy RTE en la mayoría de los pacientes (nivel de evidencia Ib).
- Debe valorarse la utilización de radioisótopos o de irradiación hemi-corporal en la afectación sintomática extensa (recomendación grado C).

Tratamiento Analgésico y de Soporte

Aunque el estudio de estos tratamientos no es el objetivo del presente capítulo, no podemos dejar de mencionar que entre los aspectos críticos de la paliación se incluye el manejo farmacológico del dolor y el control del estreñimiento, la astenia, la anorexia, las náuseas, los vómitos y la depresión, que frecuentemente aparecen asociados con la enfermedad diseminada y sus tratamientos. El tratamiento de estos síntomas debe formar parte del enfoque terapéutico global inicial de estos pacientes, aunque se estén adoptando simultáneamente medidas locales o sistémicas específicas.

Evidencias y recomendaciones

- Los tratamientos paliativos, como el uso adecuado de analgésicos y otras medidas de apoyo, deben formar parte de la evaluación terapéutica inicial de las metástasis óseas dolorosas (recomendación grado C).

Conclusiones

Aunque cada vez se diagnostican menos pacientes con cáncer de próstata diseminado, hemos avanzado poco en nuestra capacidad para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad, especialmente en situación de hormonorrefractariedad, que es el gran problema que presentan esos pacientes. Actualmente no se discute qué hacer cuando el tumor es hormonosensible, siendo la deprivación androgénica el tratamiento de elección. En los pacientes asintomáticos con CPHR se puede optar por una actitud conservadora, de simple vigilancia, o por la administración de tratamientos sistémicos como quimioterapia o bifosfonatos. En los pacientes sintomáticos con buen estado general está justificado plantear la quimioterapia con docetaxel. El gran problema estriba en identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de las medidas más agresivas que pueden aportar una mejoría de la supervivencia y de la calidad de vida, pero que no están exentas de efectos secundarios a menudo graves. En los pacientes sintomáticos con grave deterioro general sólo estarían justificadas las medidas netamente paliativas. En la figura 5 mostramos un algoritmo terapéutico orientativo para el CPHR.

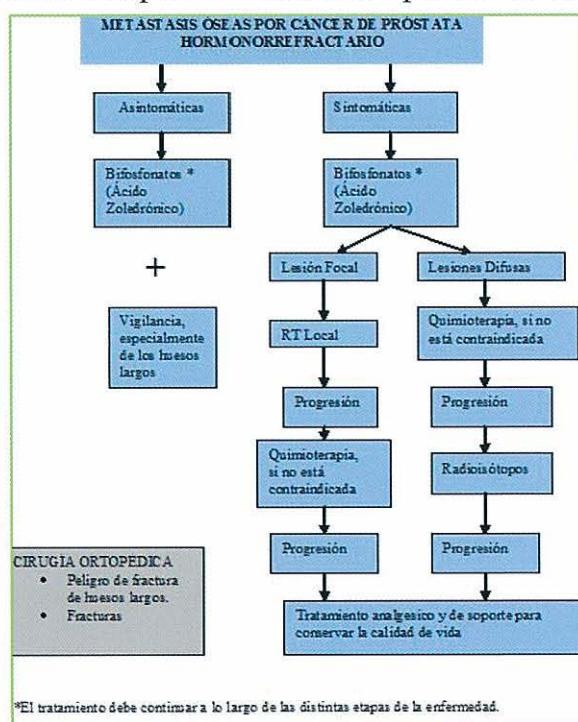


Figura 5- Algoritmo terapéutico de las metástasis óseas del cáncer de próstata hormonorrefractorio³².

Bibliografía

1. Sun L, Gancarczyk K, Paquette EL. *Introduction to Department of Defense Center for Prostate Disease Research Multicenter National Prostate Cancer Database, and analysis of changes in the PSA-era.* "Urol Oncol" 2001; 6:203-209.
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. *Natural history of progression after PSA evaluation following radical prostatectomy.* "JAMA" 1999; 281:1591-1597.
3. Khosravi Shahi P, Pérez Manga G. *Cáncer de próstata diseminado.* "Oncología" 2006; 29 (10):398-404.
4. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. *American Society of Clinical Oncology Recommendations for the Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer.* "J Clin Oncol" 2004; 22:2927-2941.
5. Robinson MR, Smith PH, Richards B, et al: *The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate.* "Eur Urol" 1995; 28:273-283.
6. Byar DP: *Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate.* "Cancer" 1973; 32:1126-1130.
7. Byar DP, Corle DK: *Hormone therapy for prostate cancer: Results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies.* "NCI Monogr" 1988; 165-170.
8. Seidenfeld J, Damson DJ, Hasselblad V, et al: *Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.* "Ann Intern Med" 2000; 132: 566-577.
9. *Guidelines on the Management of Prostate Cancer. British Association of Urological Surgeons.* The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information 2005. <http://www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/html/Prostate-ft/htm>.
10. *Bloqueo máximo de andrógenos para el cáncer de próstata avanzado* (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006. <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab001526.html>
11. Martel CL, Gumerlock PH, Meyers FJ, Lara PN Jr. *Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer.* "Cancer Treat Rev" 2003; 29:171-187.
12. Small EJ, Srinivas S. *The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer.* "Cancer" 1995; 76:1228-1433.

- 13.** Dawson NA, McLeod DG. *Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome.* "J Urol" 1995; 153:1946-1953.
- 14.** Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. *Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal deferred flutamide treatment.* "J Urol" 1995; 154:448-453.
- 15.** Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al: *Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A Phase III trial (CALGB 9583).* "J Clin Oncol" 2004; 22:1025-1033.
- 16.** Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. *EAU guidelines on Prostate Cancer.* March-2005. <http://www.urotoday.com/prod/pdf/eau/prostatecancer.pdf>
- 17.** Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. *Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study.* "J Clin Oncol" 1999;17:2506-2513.
- 18.** Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. *Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points.* "J Clin Oncol" 1996;14:1756-1764.
- 19.** Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al: *Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormonerefractory prostate cancer: A final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B.* "J Clin Oncol" 2001; 19:2509-2516.
- 20.** Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al: *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.* "N Engl J Med" 2004; 351:1513-1520.
- 21.** Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al: *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.* "N Engl J Med" 2004; 351:1502-1512.
- 22.** Shulman MJ, Benaim EA. *Prognostic Model of Event-Free Survival for Patients with Androgen-Independent Prostate Carcinoma* Cancer 2005;103:2280-6.
- 23.** Smaletz O, Scher HI, Kelly WK, et al: *A nomogram for overall survival of patients with castrate-metastatic prostate cancer (PC).* "Proc Am Soc Clin Onc" 2001; 20:183a (abstr 728).
- 24.** Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al: *Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer.* "J Clin Oncol" 2003; 21:1232-1237.
- 25.** Svatek R, Karakiewicz PI, Shulman M, et al. *Pre-Treatment Nomogram for Disease-Specific Survival of Patients with Chemotherapy-Naive Androgen Independent Prostate Cancer.* "European Urology" 2006; 49:666-674.
- 26.** Michels J, Montemurro T, Murray N, et al. *First- and second-line chemotherapy with*

docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: Does sequence matter? Cancer” 2006;106:1041-1046.

27. Kylmala T, Taube T, Tammela TL, et al. *Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain - a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer.* “Br J Cancer” 1997;76:939-942.
28. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. *Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain.* “J Clin Oncol” 2003;21:3335-3342.
29. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. *A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial).* “J Natl Cancer Inst” 2003;95:1300-1311.
30. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. *Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer.* J Clin Oncol 2003;21:4277-4284.
31. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. *A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma.* “J Natl Cancer Inst” 2002;94:1458 -1468.
32. Carroll PR, Altwein J, Brawley O, et al. *Management of disseminated prostate cancer.* In: Denis L, Bartsch G, Khouri S, et al., eds. “Prostate Cancer: 3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris”. Paris: Health Publications; 2003:249-284.
33. Sai-Yiu Wu J, Wong RKS, Lloyd NS, et al. *Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline.* “BMC Cancer” 2004, 4:71-78.
34. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. *Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer.* “Int J Radiat Oncol Biol Phys” 1993;25:805-813.
35. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. *A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetraacetylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases.* “Eur J Cancer” 1997; 33:1583-1591.

Efectos Secundarios en el Tratamiento

capítulo

Disfunción Eréctil y Cáncer de Próstata

Antonio Gómez Caamaño - Ana Carballo Castro

Servicio de Oncología Radioterápica

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Alfonso Mariño Castelo

Servicio de Oncología Radioterápica

CENTRO ONCOLÓGICO DE GALICIA - A CORUÑA

CONTENIDO

Definiciones • Anatomía y fisiología de la erección • Evaluación de la disfunción eréctil • Incidencia de la disfunción eréctil tras tratamiento de cáncer de próstata • Prevención de la disfunción eréctil radioinducida por radiación • Tratamiento

Entre las múltiples controversias que giran alrededor del tratamiento del cáncer de próstata localizado destaca el impacto negativo de las diferentes opciones terapéuticas sobre la función sexual, lo cual se traduce tanto en disfunción eréctil como en alteraciones de la eyaculación y orgasmo. Incluso, antes de la realización del tratamiento, algunos hombres experimentan disfunción sexual relacionada con el simple diagnóstico de la enfermedad. Estudios de calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata demuestran una elevada y creciente preocupación por este aspecto debido entre otros factores a la disminución de la edad media al diagnóstico. Aproximadamente la mitad de los pacientes que eligen su tratamiento lo deciden en función de los posibles efectos secundarios y, por tanto, de la probabilidad de mantener su calidad de vida.

Desde el punto de vista psicológico, la incapacidad para mantener relaciones sexuales se refleja en estados de ansiedad y pérdida de la autoestima que afectan tanto a las relaciones de pareja como a otras relaciones interpersonales. La pérdida de confianza degenera en miedo a iniciar el contacto sexual con el consiguiente distanciamiento físico de la pareja, lo que a largo plazo se traduce en sentimientos de culpa y rechazo, relaciones insatisfactorias y pérdida del deseo sexual.

En el pasado, tanto médicos como pacientes adoptaron la creencia que la disminución de la función sexual era una consecuencia inevitable del tratamiento del cáncer de próstata. Este prejuicio asociado tanto a la reticencia de los pacientes a discutir sobre su actividad sexual como a la inexperiencia de los médicos en este campo, ha desembocado en un nihilismo diagnóstico y terapéutico que en la actualidad carece de sentido, ya que tanto el interés como el conocimiento de la función sexual masculina es cada día mayor y nuevos tratamientos de efectividad contrastada

están ya disponibles. Esto debe traducirse inicialmente en una información clara previa al tratamiento que incluya la explicación y discusión de los cambios temporales ó permanentes sobre la función eréctil y eyaculatoria determinados por la opción terapéutica escogida.

Si bien la mayoría de los estudios comparativos muestran una superioridad de la radioterapia sobre la cirugía en términos de preservación de la función sexual, existen trabajos que discrepan en este punto. La controversia se complica por el hecho de que la mayoría de los estudios publicados son de naturaleza retrospectiva, tienen un seguimiento corto y están basados en técnicas de tratamiento obsoletas. Otro importante problema que es necesario reconocer cuando se revisa la bibliografía sobre la función eréctil tras el tratamiento del cáncer de próstata es una falta de definición de los criterios de potencia. En la mayoría de los estudios los términos potencia e impotencia son utilizados sin proporcionar una definición precisa de los mismos, lo cual determina grandes diferencias en las tasas de disfunción entre ellos.

Definiciones

Como se ha comentado previamente es necesaria una definición clara para poder establecer comparaciones del riesgo de disfunción eréctil tras prostatectomía ó radioterapia. Se considera que un hombre presenta disfunción eréctil cuando es incapaz de adquirir ó mantener una erección de consistencia suficiente para mantener una relación sexual. El término de impotencia se reserva para aquellos hombres que experimentan fallo en la erección durante un intento de relación sexual más del 75% de las veces.

Anatomía y Fisiología de la Erección

El pene está formado por tres estructuras cilíndricas, dos cuerpos cavernosos y un cuerpo esponjoso, revestidas de una vaina fibrosa o fascia de Buck. Los cuerpos cavernosos están revestidos a su vez por una lámina fibroelástica denominada túnica albugínea. Este tejido cavernoso se compone de múltiples espacios sinusoidales lacunares tapizados por células endoteliales secretoras y con paredes trabeculares formadas por músculo

liso y tejido fibroelástico (colágeno y elastina). Tanto las células endoteliales como el tejido fibroelástico están implicados en el proceso de erección. El cuerpo esponjoso contiene en su interior a la uretra y su constitución es similar a la de los cuerpos cavernosos. El flujo arterial de los sinusoides cavernosos es proporcionado por las arterias helicinas las cuales son ramas de la arterias cavernosas, ramas a su vez de la arteria pudenda interna. El flujo venoso depende de pequeñas venas que corren por debajo de la túnica albugínea para drenar a las venas superficiales del pene¹.

El hombre sexualmente competente presenta íntegros los componentes de la libido, erección, eyaculación y orgasmo. La erección es un fenómeno neuровascular resultante de la activación del sistema nervioso central por estímulos psicógenos (deseo) o sensoriales (audiovisuales, olfativos). Los estímulos sensitivos peneanos periféricos también son importantes para la activación de un arco reflejo que puede originar la erección en circunstancias adecuadas y ayudar a mantenerla mientras dura el contacto sexual. La cascada eréctil comienza con un impulso nervioso que llega a los nervios peneanos vía nervios espinales S2-S4 y continua con la consiguiente activación parasimpática que dilata las arterias cavernosas y helicinas del pene y relaja el músculo liso trabecular. Esto determina la expansión de los espacios lacunares y el atrapamiento de la sangre por compresión de las vénulas contra la túnica albugínea (mecanismo corporo-veno-oclusivo). La combinación del incremento del flujo intracavernoso y reducción de la salida venosa permite adquirir y mantener una erección firme. El mecanismo molecular de la erección está mediado por la acetilcolina que estimula la producción de óxido nítrico por el endotelio de los espacios lacunares y probablemente por las terminaciones nerviosas no adrenérgicas no colinérgicas. El efecto relajante del óxido nítrico esta mediado por la activación del enzima guanilato ciclase y la consiguiente transformación de la guanosina trifosfato (GTP) en guanosina monofosfato cíclica (GMPc), que actuaría de segundo mensajero liberando calcio intracelular. La GMPc es hidrolizada por la fosodiesterasa cíclica (PDE) de tipo 5, enzima que es bloqueada por diversos inhibidores farmacológicos. En adición al óxido nítrico, tanto el péptido intestinal vasoactivo como la prostaglandina E1 pueden actuar como iniciadores noadrenergicos-nocolinérgicos de la cascada eréctil¹.

La estimulación simpática provoca la contracción de la arterias helicinas y del músculo liso trabecular produciendo la flacidez del pene. Eso

significa que si el tono simpático es elevado puede comprometerse la erección. Esta acción parece estar mediada por la noradrenalina. La dopamina y la serotonina también parecen inhibir la erección.

Fisiopatología de la Disfunción Eréctil

El evento obligatorio inicial requerido para la actividad sexual masculina es la adquisición y mantenimiento de la erección del pene, fenómeno primeramente vascular desencadenado por señales neurológicas y facilitado en presencia de un correcto entorno hormonal y una adecuada disposición psicológica².

Los factores más relevantes, implicados en la fisiopatología de la disfunción eréctil, pueden clasificarse en cinco grandes grupos¹:

1. Mecanismos neurológicos: La iniciación del proceso eréctil también requiere la contribución neuronal para facilitar la redirección del flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos. La PR puede dañar los filetes nerviosos que atraviesan la superficie de la glándula antes de introducirse en los cuerpos cavernosos. En estos casos, si bien el mecanismo local está intacto, la señal nerviosa no llega a las estructuras peneanas implicadas en la erección. Esto tiene importantes implicaciones prácticas ya que tratamientos que requieren una vía neuronal intacta (sildenafil) serán menos efectivos mientras que agentes que actúan localmente (inyecciones intracavernosas, terapia transuretral) pueden resultar altamente efectivas.

2. Mecanismos vasculares: La erección normal requiere un adecuado flujo sanguíneo desde el sistema arterial hipogástrico hasta cámaras eréctiles especializadas (cuerpos cavernosos y cuerpo esponjoso). El tratamiento antineoplásico (cirugía, radioterapia) puede causar disfunción eréctil vasculogénica por limitación del flujo sanguíneo del pene a través del daño a las arterias pudendas y peneanas. Tanto la ateroesclerosis como la diabetes mellitus son factores predisponentes de disfunción eréctil arteriogénica.

3. Mecanismos bioquímicos: Altos niveles de óxido nítrico actúan como un neurotransmisor local facilitando la relajación las trabéculas intracavernosas, maximizando así el flujo sanguíneo y el engrosamiento del pene. La pérdida de erección ocurre cuando la vasodilatación inducida por el óxido nítrico desaparece. Bajos niveles de óxido nítrico se encuen-

tran en los fumadores y en casos de déficit de testosterona.

4. Mecanismos hormonales: La testosterona testicular juega un papel integral en la función sexual masculina y es esencial para mantener un nivel adecuado de la libido. El déficit de testosterona resulta en impotencia en estudios experimentales en animales y humanos, recuperándose esta función cuando se normalizan los niveles. La testosterona es necesaria para mantener los niveles de óxido nítrico sintetasa a nivel intrapeneano por lo que su bloqueo farmacológico se asocia a impotencia.

5. Mecanismos psicogénicos: Prácticamente todos los casos de disfunción eréctil tienen asociado un componente psicógeno. Depresión, ansiedad y astenia son frecuentes en pacientes con cáncer y pueden actuar como inhibidores de la función sexual.

Por último existen una serie de factores de riesgo más comúnmente asociados con la disfunción eréctil. Entre ellos destacan la edad avanzada, tabaquismo, obesidad, enfermedades crónicas (cardiovasculopatías, dislipemia, hipertensión, diabetes) y medicamentos (antidepresivos, betabloqueantes, tiacidas, cimetidina, ketoconazol).

Evaluación de la Disfunción Eréctil

Antes de establecer un diagnóstico claro de disfunción eréctil yatrógena es necesario una correcta valoración de la misma mediante una historia clínica y exploración física orientada a identificar tanto condiciones premórbidas que pueden predisponer a la misma como situaciones clínicas que puedan contraindiciar algún tratamiento. En ocasiones, es necesario también realizar alguna prueba de laboratorio como puede ser la determinación de la testosterona sérica.

La manera más práctica y rápida de estandarizar el diagnóstico y de evaluar el grado de disfunción eréctil es mediante la utilización de cuestionarios. El I.I.E.F. (Indice Internacional de la Función Eréctil) es una prueba simple y rápida de administrar, con buena sensibilidad y especificidad, validada y traducida a diversos idiomas que ofrece la posibilidad de establecer comparaciones entre diferentes estudios, si bien no ha sido específicamente desarrollada para pacientes con cáncer³. El I.I.E.F. consta de 15 preguntas que evalúan 5 campos relativos a la función sexual del varón (tabla 1): función eréctil (cuestiones 1 a

5 y 15), función orgásrica (cuestiones 9 y 10), deseo sexual (cuestiones 11 y 12), satisfacción del acto sexual (cuestiones 6 a 8) y satisfacción global (cuestiones 13 y 14). Se ha demostrado que el campo de la función eréctil, que incluye 6 preguntas (puntuación máxima 30), proporciona una medida fiable para clasificar la intensidad de la disfunción eréctil en leve, moderada o grave.

Tabla 1- Test Internacional de Función Eréctil

1. ¿Con qué frecuencia logró una erección durante la actividad sexual?
2. Cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración?
3. Al intentar una relación sexual, ¿con qué frecuencia logró penetrar a su pareja?
4. ¿Con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?
5. Durante la relación sexual, ¿cuál fué el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?
6. ¿Cuántas veces intentó una relación sexual?
7. Cuando intentó una relación sexual, ¿con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted?
8. ¿Cuánto ha disfrutado de la relación sexual?
9. Durante la estimulación o la relación sexual, ¿con qué frecuencia eyaculó?
10. Durante la estimulación o la relación sexual, ¿con qué frecuencia tuvo una sensación de orgasmo (con o sin eyaculación)?
11. ¿Con qué frecuencia ha sentido un deseo sexual?
12. ¿Cómo calificaría su nivel de deseo sexual?
13. ¿Cuál ha sido el grado de satisfacción con su vida sexual en general?
14. ¿Cuál ha sido el grado de satisfacción con la relación sexual con su pareja?

Por último existen una serie de pruebas complementarias especialmente indicadas en caso de etiopatogenia imprecisa ó por exigencias legales:

1. Pruebas de valoración de la erección: Registro nocturno de la rigidez y tumescencia peneana (Rigiscan).
2. Pruebas de valoración del componente neurológico: Biotensiometría peneana. Potenciales evocados. Electromiografía cavernosa.
3. Pruebas de valoración del componente vascular y miógeno:
 - Test de inyección intracavernosa: Valora la integridad arterial y la relajación adecuada del músculo cavernoso.
 - Eco-doppler dinámico: Valora el diámetro de las arterias cavernosas, velocidad de flujo, resistencia periférica y flujo venoso.
 - Cavernosometría dinámica: Valora el componente venooclusivo.

Incidencia de la Disfunción Eréctil tras Tratamiento del Cáncer de Próstata

Tanto médicos como pacientes necesitan conocer y comprender los riesgos y beneficios del tratamiento del CP. Dado que ninguna de las alternativas terapéuticas es superior en términos de eficacia, generalmente se recurre a las tasas de posibles complicaciones en el proceso de toma de decisiones.

Solo estudios que evalúen de manera prospectiva la función eréctil, utilizando cuestionarios validados y definiciones establecidas de potencia, son útiles para obtener datos fiables de incidencia de disfunción eréctil tras el tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos aleatorio que comparen las diferentes modalidades de tratamiento desde el punto de vista de la toxicidad, de manera que nuestro conocimiento está basado fundamentalmente en series de casos recogidos en una institución. En estas circunstancias un metaanálisis resulta el mejor método para obtener estimaciones de la tasa de complicaciones de cada tratamiento, ya que por un lado sus resultados son más robustos que los derivados de estudios aislados y por el otro se evita la subjetividad de una revisión narrativa. Robinson revisa 1.475 artículos sobre el tema y selecciona 54 de los mismos para realizar un meta-análisis⁴. Las probabilidades de mantener la función eréctil después del tratamiento del cáncer de próstata junto a sus intervalos de confianza, son presentadas en la tabla 2. La braquiterapia es el tratamiento con mayor probabilidad de preservar la función eréctil, seguida de la radioterapia externa, prostatectomía conservadora y prostatectomía radical clásica. Es importante llamar la atención sobre el hecho de que la ventaja de la braquiterapia (BQT) se pierde cuando se combina con la radioterapia externa (RTE).

Tabla 2- Probabilidad de mantener la función eréctil tras tratamiento por cáncer de próstata.

	± 1 año tras tratamiento		≥ 2 año tras tratamiento		Ajustado por edad	
Tratamiento	Probabilidad	95% IC	Probabilidad	95% IC	Probabilidad	95% IC
Braquiterapia	0.76	0.69-0.82			0.80	0.64-0.96
Braquit. + RTE	0.60	0.48-0.73	0.60	0.48-0.73	0.69	0.51-0.86
RTE	0.55	0.52-0.58	0.52	0.48-0.56	0.68	0.41-0.95
Prostatectomía radical						
Conservación nerviosa	0.34	0.30-0.38	0.25	0.18-0.33	0.22	0.00-0.53
Técnica estándar	0.25	0.23-0.26	0.25	0.23-0.26	0.16	0.00-0.37
Crioterapia	0.13	0.09-0.17	0.15	0.10-0.20	0.13	0.00-0.53

Abreviaturas: RTE = radioterapia externa. IC = intervalo confianza.

Más recientemente, Bhatnagar y col revisan y evalúan de manera crítica 51 estudios, con el objetivo de estimar el riesgo a largo plazo de disfunción eréctil tras el tratamiento del cáncer de próstata⁵. Sus resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3- Riesgo de disfunción eréctil tras tratamiento del cáncer de próstata.

Abreviaturas- RTE= radioterapia externa.

Tratamiento	Estudios randomizados	Estudios poblacionales	Estudios institucionales
Prostatectomía	35%	53-88%	22-90%
Braquiterapia	-	8%	16-50%
RTE	47%	23-67%	7-63% %

Los autores reconocen las dificultades para estimar con cierto grado de fiabilidad el riesgo de disfunción en base a la bibliografía disponible en la actualidad e identifican fuentes de sesgos que dificultan su interpretación:

1. Selección de pacientes: Los pacientes candidatos a PR radical son generalmente más jóvenes y tienen menos comorbilidades que los pacientes candidatos a RT. Por otra parte tanto la edad avanzada como ciertas enfermedades se asocian *per se* a disfunción eréctil, lo que se traduce en conjunto en una infraestimación del riesgo en pacientes quirúrgicos.

2. Diseño del estudio: Los posibles sesgos incluyen la variabilidad en la definición de síntomas, ausencia de registro de síntomas previos al tratamiento, cambio de la sintomatología a lo largo del tiempo y tendencia del médico a no registrar complicaciones.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL TRAS RADIOTERAPIA EXTERNA

Independientemente de los avances en las técnicas de irradiación, el riesgo de alteración de la función sexual permanece como una secuela frecuente de la radioterapia en pacientes con CP. Los estudios de disfunción eréctil tras tratamiento radioterápico pueden ser clasificados en tres grupos: estudios de incidencia o tasas de impotencia posradioterapia, estudios de medida de integridad de estructuras neurológicas y vasculares tras radiación y estudios de correlación de impotencia con dosis a estructuras relacionadas con la erección (cuerpos cavernosos, bulbo del pene y arteria pudenda interna).

Los estudios de incidencia sugieren un amplio rango de disfunción que oscila entre el 20-90% dependiendo de la técnica utilizada, instrumento de medición y tiempo de seguimiento. En la década de los 90 se realizan los primeros estudios prospectivos evaluando la función sexual tras RTE y dichos estudios objetivan porcentajes de impotencia que oscilan entre el 10-70%. El tiempo transcurrido desde el tratamiento es un factor muy importante a tener en cuenta, ya que se detecta un aumento del riesgo de disfunción entre uno y dos años postradioterapia para posteriormente estabilizarse. A diferencia de la alteración de la erección determinada por la cirugía, la cual es inmediata y puede recuperarse con el paso del tiempo, la provocada por radioterapia (externa o braquiterapia) tiende a presentarse de manera progresiva y suele ser permanente.

Por otro lado, evidencia directa e indirecta, apoyan desde el punto de vista etiológico, un origen vascular arteriogénico si bien el mecanismo exacto de la disfunción eréctil permanece desconocido y puede ser debi-

do a una compleja interacción de factores neurológicos y vasculares. En general hay dos teorías implicadas en la etiología de la disfunción eréctil tras radioterapia: la alteración del sistema arterial de los cuerpos cavernosos o la alteración de las estructuras del pene proximal y pedículos neurovasculares. La validez de la primera teoría ha sido demostrada mediante estudios de tumescencia nocturna del pene y Eco-doppler los cuales objetivan una vascularidad anormal en todos los pacientes que experimentan disfunción eréctil tras radioterapia⁶, así como con Eco-doppler antes y después de inyecciones intracavernosas de prostaglandinas⁷.

Más conflictivos resultan los estudios de dosis en estructuras críticas. Recientes trabajos han implicado al pene proximal y especialmente al bulbo como una estructura implicada en la disfunción eréctil (figura 1). Roach evalúa el impacto de la escalada de dosis con radioterapia conformada sobre la función sexual de pacientes con cáncer de próstata tratados dentro del ensayo RTOG 9406⁸. Este es un fase I-II multicéntrico que demuestra que los pacientes que reciben en el bulbo del pene dosis mayores de 52,5 Gy presentan un riesgo de impotencia significativamente mayor que los pacientes que reciben dosis menores. Estos hallazgos, combinados con los de otros estudios, proporcionan cierta evidencia para que los oncólogos radioterápicos presten especial atención a la anatomía del pene a la hora de planificar el tratamiento, ya que dicha anatomía puede representar una estructura evitable en pacientes tratados con RTC-3D. Por el contrario Selek no encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la dosis de radiación al cuerpo esponjoso, cuerpo cavernoso y bulbo, en pacientes potentes e impotentes⁹.

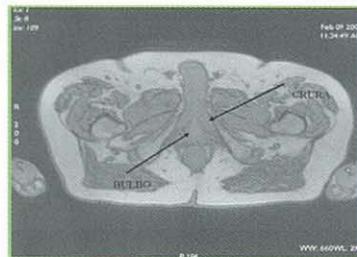


Figura 1- Estructuras anatómicas implicadas en la disfunción eréctil postradioterapia

Por último, aparte de la disfunción eréctil, otras alteraciones de la esfera sexual inducidas por radiación son posibles, incluyendo ausencia de eyaculación (5-30%), insatisfacción con la vida sexual (25-60%) y disminución de la libido (10-50%)¹⁰.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL TRAS BRAQUITERAPIA

Aunque el índice de disfunción eréctil inducido por braquiterapia (BQT) parece ser mayor del inicialmente publicado, la probabilidad de preservar la erección tras tratamiento del cáncer de próstata localizado sigue siendo mayor con braquiterapia que con las restantes modalidades terapéuticas^{4,5}.

Los resultados de la bibliografía sobre la correlación entre la dosis en estructuras de la base del pene con BQT y la impotencia radioinducida son contradictorios. Merrick y col. analizan factores clínicos, dosimétricos y de tratamiento y su correlación con la disfunción eréctil en 226 pacientes sometidos a implantes permanentes¹¹. En el análisis multivariante sólo la edad del paciente, el IEFF preimplante y la D50 en la crura proximal eran los únicos factores estadísticamente significativos predictores de disfunción eréctil inducida por BQT.

Por el contrario Kiteley y col. examinan las dosis máxima, mínima y media a nivel de los paquetes neurovasculares y base de pene, no encontrando diferencias entre los pacientes que desarrollaban disfunción eréctil y los que preservaban la potencia sexual (50 pacientes sometidos a implante de 125I, dosis de 145 Gy)¹². La única variable predictiva de desarrollar disfunción eréctil fue la edad del paciente (mayor probabilidad de impotencia en pacientes mayores de 65 años que < 65 años, p=0.03).

El perfeccionamiento de las técnicas de implantación, junto con una cuidadosa planificación del tratamiento, intentado disminuir la dosis de radiación en el pene proximal, probablemente nos lleven a conseguir una mayor preservación de la potencia sexual en estos pacientes.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL TRAS PROSTATECTOMÍA

Las tasas publicadas de disfunción eréctil tras PR, en manos de urólogos expertos y centros de referencia, son muy variables oscilando entre el 40-85%. La técnica quirúrgica juega un papel fundamental en la conservación de la función eréctil, de manera que desde la introducción de las técnicas de preservación de las bandas neurovasculares las tasas de potencia se han incrementado. Entre las diferentes series publicadas destaca la de Kundu con 1.983 pacientes en los que la potencia sexual estaba preservada en un 78% de los hombres con conservación bilateral de los paque-

tes neurovasculares y en un 53% de los sometidos a conservación unilateral¹³.

El resultado de la intervención quirúrgica también se ve influenciado por la edad del paciente y por el estadio del tumor, de manera que tanto en edades avanzadas como en estadios avanzados (cirugías amplias) suele ser más difícil conservar la potencia.

Por último también debe tenerse en consideración los factores vasculares ya que el flujo sanguíneo arterial y venoso del pene puede verse comprometido durante la cirugía. Se ha postulado que un período prolongado de isquemia en el tejido peneano junto con la ausencia de erecciones nocturnas tras PR radical, debido a la excisión de las bandas neurovasculares, podrían dañar los cuerpos cavernosos provocando insuficiencia de los mismos con fugas venosas. No obstante no se conoce en qué medida estas alteraciones contribuyen al desarrollo de la disfunción eréctil tras PR. Se ha postulado que la conservación durante la cirugía de las arterias pudendas accesorias, que aportan un flujo sanguíneo adicional a los cuerpos cavernosos, podría influir favorablemente en la recuperación de la función sexual.

La disfunción eréctil que sigue a la cirugía tiende a ser inmediata, debido al trauma quirúrgico sobre las bandas neurovasculares que contienen los nervios cavernosos responsables de la erección. Dichos nervios tienden a recuperarse lentamente de manera que pueden llegar a pasar hasta 2 años antes de que el paciente recupere su función sexual basal. Son factores predictivos de recuperación poscirugía: edad menor de 60 años, función sexual satisfactoria previa a la cirugía, ausencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, dislipemia, diabetes), enfermedad organoconfinada, técnica quirúrgica con conservación de bandas, alto nivel educativo y pareja sexual motivada.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL TRAS HORMONOTERAPIA

La mayoría de los pacientes, previamente potentes, que reciben hormonoterapia desarrollan disfunción sexual. Con análogos LH-RH la perdida de la libido aparece en los primeros meses y posteriormente se establece la disfunción eréctil. La recuperación de la misma es posible tras la interrupción del tratamiento si bien puede ser tardía e incompleta. Se

han desarrollado diferentes estrategias hormonales alternativas que permiten a los pacientes sexualmente activos conservar su potencia:

1.mBloqueo androgénico intermitente: Administración del agonista durante un tiempo fijo (generalmente 9-12 meses) seguida de retirada y posterior reintroducción en base a niveles de PSA previamente definidos (4-20 ng/ml).

2.mMonoterapia con antiandrógenos: Su uso debe ser restringido a pacientes con intolerancia a los agonistas y enfermedad no metastásica

3.mBloqueo androgénico secuencial: La asociación de un antiandrógeno no esteroideo con finasteride bloquea la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona y previene la unión de la misma al receptor androgénico, si bien permite mantener niveles adecuados de testosterona sérica.

Prevención de la Disfunción Erétil Radiacioinducida

Para aumentar las tasas de conservación de la potencia tras tratamientos con RT parece lógico disminuir la dosis a las estructuras implicadas en la erección como son la arteria pudenda interna, pedículos neurovasculares y cuerpos cavernosos. Sin embargo, no disponemos de datos concluyentes de la influencia específica sobre la función erétil de las diferentes técnicas de radiación, tipo de energía o tamaño del campo. Desde un punto de vista práctico, la limitación de dosis a los pedículos neurovasculares no es una estrategia realista debido a su proximidad a la zona periférica de la glándula protática. Si bien los cuerpos cavernosos son perfectamente visualizados en la TAC, el trayecto de las arterias pudendas necesita delimitarse por angiografía. Una solución a este problema podría ser la utilización en la planificación de imágenes obtenidas mediante RNM con secuencias angiográficas.

La RT prostática conservadora de los vasos implicados en la función erétil es una realidad gracias a los avances en los estudios de imagen que permiten una definición exacta de las estructuras anatómicas que intervienen en la erección y al desarrollo de nuevas técnicas de planificación y administración de radioterapia como la IMRT¹⁰.

Por último la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, tanto durante como precozmente a la radioterapia, podría prevenir o minimizar el deterioro vascular determinado por la radiación.

Tratamiento de la disfunción eréctil

CONSIDERACIONES GENERALES

El manejo del paciente con cáncer de próstata y problemas de erección, comienza con la identificación de posibles comorbilidades orgánicas y disfunciones psicológicas, las cuales deben ser apropiadamente evaluadas y tratadas antes de abordar un tratamiento específico de la disfunción. Así en hombres obesos con alteración de la erección la simple pérdida de peso y el incremento de la actividad física se asocia con una mejoría de la función eréctil en el 30% de los pacientes.

Tanto la Asociación Americana de Urología como la Asociación Europea de Urología han publicado sus respectivas guías clínicas para el manejo de la disfunción eréctil^{14,15}. Ambas coinciden en que las terapias actualmente disponibles que deben ser consideradas para el tratamiento de la misma incluyen los inhibidores orales de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil), inyecciones intracavernosas de sustancias vasoactivas, supositorios de alprostadil intrauretral, dispositivos de constricción de vacío e implantación de prótesis de pene. Estas opciones de tratamiento deben ser aplicadas de manera escalonada siguiendo los principios de menor a mayor invasividad y riesgo/beneficio¹⁶:

1. Para terapia de primera línea se recomiendan los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 debido a su eficacia, fácil uso y perfil de efectos secundarios favorable. No disponemos de evidencias que apoyen la superioridad de un fármaco sobre otro, de manera que los tres parecen similarmente efectivos, si bien el tadalafil presenta una mayor duración de acción.

Estos agentes deben ser tomados en cuatro ocasiones como mínimo para poder establecer su ineficacia y antes de proceder a otras alternativas de tratamiento los pacientes deben ser evaluados para determinar si la medicación se ha administrado de manera correcta.

2. Para terapia de segunda línea se recomiendan inyecciones intracavernosas de sustancias vasoactivas, alprostadil intrauretral ó dispositivos de vacío.

3. Para terapia de tercera línea se recomienda la implantación de una

prótesis.

4. No se recomiendan en el tratamiento de la disfunción erétil, debido a la ausencia de evidencia de beneficio con la trazodona, testosterona (pacientes con niveles normales), yohimbina y terapias herbales.

Por último el paciente y, cuando sea posible, su pareja deben estar perfectamente informados de las diferentes opciones terapéuticas así como de sus beneficios y riesgos. La elección del tratamiento será consensuada teniendo en cuenta las preferencias y expectativas del paciente y la experiencia y juicio clínico del médico.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5)

Mecanismo de acción: Aumento de los niveles intracavernosos de GMPc a través del bloqueo de la acción de la fosfodiesterasa tipo 5 lo que se traduce en un aumento de la vasodilatación mediada por el ácido nítrico y consiguiente iniciación y mantenimiento de la erección.

Inicio de acción: 10 minutos (tadalafil)-30 minutos (sildenafil y vardenafil).

Duración de acción: 4 horas (sildenafil y vardenafil)-36 horas (tadalafil).

Eficacia: 50%-70%. En general estos fármacos son más eficaces en pacientes tratados con RT y cirugía conservadora de bandas neurovasculares.

Dosis: Sildenafil: 50-100mg .Vardenafil: 10-20 mg. Tadalafil: 10-20 mg

Efectos secundarios: Cefalea (15%), sofocos (10%) y dispepsia (5%). Más raros son los defectos visuales tipo visión azul (sildenafil; efecto que dura 2-3 horas y desparece espontáneamente) y dolor de espalda (tadalafil)

Contraindicaciones :

1. Tratamiento con nitratos

2. Tratamiento con antagonistas alfa-adrenérgicos. Estos fármacos son comúnmente utilizados en el manejo de la hipertrrofia benigna de próstata y pueden producir hipotensión sintomática si se combinan con inhibidores PDE-5. La tamulosina es el único antagonista alfa-adrenérgico aprobado para su uso exclusivamente con tadalafil. Por otro lado se recomienda un intervalo mínimo de 4 horas entre la toma de un alfabloqueante y la toma de sildenafil.

3. Síndrome del QT largo (vardenafil).

Comentarios: Para una máxima efectividad el sildenafil y vardenafil deben ser tomados una hora antes del acto sexual y con el estómago vacío.

Aprostadol intracavernoso

Mecanismo de acción: Inhibición del sistema simpático mediante actuación sobre los receptores de prostaglandinas presentes en el músculo liso cavernoso lo que determina su relajación por la vía adenilato ciclase.

Inicio de acción: 10 minutos

Duración de acción: 20-60 minutos

Eficacia: 85-90%.

Dosis: Requiere una adecuada titulación de dosis y aprendizaje en la técnica de administración de manera que el tratamiento inicial debe hacerse bajo supervisión médica.

Efectos secundarios: Dolor local. Fibrosis. Priapismo.

Contraindicaciones: Priapismo. Enfermedad de Peyronie. Coagulopatía severa.

Comentarios: Altamente efectivo pero con una elevada tasa de abandono debido a los efectos secundarios e invasividad.

Aprostadol intrauretral

Mecanismo de acción: Inhibición del sistema simpático mediante actuación sobre los receptores de prostaglandinas presentes en el músculo liso cavernoso lo que determina su relajación vía adenilato ciclase.

Inicio de acción: 10 minutos

Duración de acción: 20-60 minutos

Eficacia: 20-60%.

Dosis: Requiere una adecuada titulación de dosis y aprendizaje en la técnica de administración de manera que el tratamiento inicial debe hacerse bajo supervisión médica.

Efectos secundarios: Dolor local. Sangrado uretral. Hipotensión.

Contraindicaciones: Pareja embarazada. Priapismo.

Comentarios: Menos efectivo que el anterior pero con mayor aceptación, representando una buena alternativa en pacientes seleccionados que fallan a inhibidores de la PDE-5.

Dispositivos de vacío

Mecanismo de acción: Llenado del pene de sangre mediante la presión negativa producida por un mecanismo de vacío.

Eficacia: 60-80%.

Técnica: Requiere de una instrucción básica .

Efectos secundarios: Equimosis. Sensación de frío.

Contraindicaciones: Ninguna.

Comentarios: Efectivo y seguro. Su uso precoz tras cirugía es un área de interés en un intento de conseguir una rehabilitación precoz y la prevención de la disfunción venooclusiva posprostatectomía incrementando la oxigenación de los tejidos. Su eficacia ha sido ya comprobada en algunos estudios en los que se ha confirmado que su uso precoz facilita las relaciones sexuales tempranas y potencialmente la recuperación de la función erétil.

Prótesis implantables

Mecanismo de acción: Rigidez peneana determinada por prótesis maleables- semirígidas (no precisan manipulación) ó prótesis inflables (presentan una bomba de llenado y vaciado).

Eficacia: 95-100%.

Técnica: Requiere de urólogos experimentados.

Efectos secundarios: Malfuncionamiento. Infección.

Contraindicaciones: Contraindicaciones de cirugía.

Comentarios: Su papel se limita a los pacientes que no responde a ninguna otra terapia sistémica y los que no están interesados en usar los tratamientos convencionales. El grado de satisfacción tras su colocación es importante encontrándose una tasa de satisfacción en más del 75% de los pacientes en base a su seguridad, eficacia y resultado cosmético aceptable. En la mayor parte de los casos los pacientes prefieren prótesis inflables que imitan al pene normal tanto en estado de flacidez como durante la erección. En varones mayores, con poca destreza o una capacidad mental limitada, se usan prótesis semirígidas que no precisan manipulación de la bomba de inyección de aire ni maniobras para su desinflado.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN PACIENTES

CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La guía desarrollada por el Panel de Consenso de Princeton para el manejo de la disfunción erétil en pacientes con enfermedad cardiovascular recomienda la clasificación en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto en función de sus factores de riesgo:

1. Pacientes de alto riesgo, definidos como aquellos con angina inestable ó refractaria, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva clases III y IV, infarto de miocardio en las dos últimas semanas, arritmia severa, miocardiopatía ó valvulopatía moderada/severa, no

pudiendo ser subsidiarios de recibir tratamiento para su disfunción sexual hasta que su condición cardiaca se haya estabilizado.

2. Pacientes de bajo riesgo, definidos como aquellos con enfermedad coronaria asintomática y menos de tres factores de riesgo para enfermedad coronaria (excluyendo el sexo), angina estable leve, hipertensión controlada, insuficiencia cardiaca congestiva clase I, infarto de miocardio antiguo no complicado ó valvulopatía leve, pudiendo ser subsidiarios para tratamiento de su disfunción sexual.

3. Pacientes con riesgo intermedio ó indeterminado deben ser evaluados por un cardiólogo antes de recibir cualquier tratamiento para su disfunción sexual.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo-5 son vasodilatadores que determinan una disminución de la tensión arterial del orden de 8 mmHg, lo cual generalmente no tiene traducción sintomática. Sin embargo, su combinación con nitratos puede producir hipotensión severa y síncope por lo que están rigurosamente contraindicados en pacientes que reciban tratamiento con este tipo de fármacos de manera regular ó intermitente. Si un individuo que consume sildenafil presenta un síndrome isquémico agudo la prescripción de nitratos debe retrasarse 24 horas (48 horas para el tadalafilo).

CONSEJO SEXUAL

La sexualidad es un fenómeno complejo que incluye identidad, imagen corporal, relaciones íntimas, actividad sexual y comunicación.

Muchos hombres relacionan la disfunción eréctil como "su problema" e intentan solucionarlo solos con el uso de medicamento u otras medidas. Sin embargo, la realidad es que las relaciones sexuales es una cuestión de pareja y el éxito de cualquier tratamiento requiere la cooperación de los dos miembros de la misma. El consejo sexual representa, por tanto, una importante medida de apoyo que complementa el manejo de la disfunción eréctil en pacientes con cáncer de próstata.

Bibliografía

1. Costabile R.A. *Cancer and Male Sexual Dysfunction*: Oncology (2000); 14.2
- Incrocci L . *Sexual function alter external beam radiotherapy for prostate cancer: What do we know?*.Critical Rev Oncol/Hem (2006);57: 165-173.
2. Salonia A. y col. *Pathophysiology of erectile dysfunction*. Int J of Andr (2003); 26:129-136.
3. Rosen RC y col. *The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction*. Urology (1997 ; 49:822-830
4. Robinson J y col. *Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2002);54:1063-1068
5. Bhatnagar V. y col. *Estimating the risk of long-term erectile, urinary and bowel symptoms resulting from prostate cancer treatment*. Prostate Cancer and Prostatic Disease (2006);9; 136-146.
6. Goldstein I. y col. *Radiation associated impotence*. JAMA (1994); 251: 903-910.
7. Zelefsky MJ y col. *Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (1998); 40:129-133.
8. Roach M y col. *Penile bulb dose and impotence after 3D conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: Findings from a prospective multi-institutional phase I-II dose escalation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2004); 60:1351-1356.
9. Selek U y col. *Erectile dysfunction and radiation dose to penile base structures: a lack of correlation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2004); 59:1039-1046.
10. Incrocci L . *Sexual function alter external beam radiotherapy for prostate cancer: What do we know?*. Critical Rev Oncol/Hem (2006);57: 165-173.
11. Merrick GS y col. *Erectile function after prostate brachytherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Physics (2005); 62 :437-447.
12. Kiteley RA y col. *Radiation dose to the neurovascular bundles or penile bulb doses not predict erectile dysfunction after prostate brachytherapy*. Brachytherapy (2002); 1:90-94.
13. Kundu y col. *Potency, continence and complications in 3477 consecutive radical retropubic prostatectomies*. J Urol (2004); 172:2227-2231.
14. American Urology Association. *Guideline on the Management of Erectile Dysfunction: Diagnosis and Treatment Recommendations*. www.aua.org
15. Wespes E et al. *EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An update*. Eur Urol (2006); 49:806-815

16. Spark RE. *Treatment of male sexual dysfunction. Up to Date 2007.* www.uptodate.com

capítulo

Manejo de las Complicaciones tras Braquiterapia y Radioterapia Externa

M^a Luisa Vázquez de la Torre - Esther Carballo Fernández

Servicio de Oncología Radioterápica

HOSPITAL MEIXOEIRO - VIGO

CONTENIDO

- Fisiopatología • Manifestaciones clínicas y diagnóstico • Escalas de toxicidad • Manejo terapéutico de la toxicidad urinaria
- Manejo terapéutico de la toxicidad intestinal y rectal aguda y crónica
 - Conclusiones

La radioterapia es un tratamiento fundamental en el CP, bien de forma exclusiva o complementaria a la prostatectomía. En las últimas décadas, el desarrollo de técnicas altamente conformadas de radioterapia, como la radioterapia externa conformada tridimensional (RTC-3D), IMRT y la braquiterapia, ha permitido escalar la dosis administrada a pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado, mejorando el control de la enfermedad a la vez que disminuye de forma importante la morbilidad comparada con técnicas de radioterapia convencional. Aún así, los efectos secundarios asociados a estos tratamientos son frecuentes y pueden influir de forma importante en la calidad de vida de los pacientes.

En diferentes series publicadas que emplean escalada de dosis con distintas técnicas de RTC-3D, la toxicidad aguda tanto genitourinaria como gastrointestinal se presenta hasta en un 60-70% de los pacientes, mientras que la toxicidad crónica es más rara, apareciendo aproximadamente en el 5-10% de los pacientes a los 10 años de seguimiento y siendo grave (grados 3 y 4) en emenes del 3%. Con técnicas de IMRT estos porcentajes disminuyen siendo la diferencia significativa en la toxicidad tardía rectal: grado 2 un 1.5% y grado 3 o mayor 0.5%^{1,2}. En una serie que analiza 5.621 pacientes tratados con braquiterapia y con un seguimiento de al menos 2 años, el 33.8% presentó toxicidad urinaria, un 21% intestinal y un 16.7% disfunción erétil, precisando algún procedimiento invasivo el 10.3%, 0.8% y 4% respectivamente³.

Se han descrito diversos factores que pueden favorecer la aparición de complicaciones genitourinarias y gastrointestinales en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia. Estos factores estarían relacionados con el paciente, las características del tumor y la técnica de irradiación empleada.

En cuanto a los factores en relación con el paciente estarían las enfermedades intercurrentes como la diabetes, hipertensión arterial, enfermedad intestinal inflamatoria u otra patología colorrectal, enfermedades del colágeno, intervenciones quirúrgicas previas en abdomen o antecedente de resección transuretral. Las características del tumor determinan el volumen a irradiar, por ejemplo la irradiación de los ganglios regionales pélvicos en tumores de riesgo alto; la dosis administrada, la dosis por fracción, la técnica empleada (radioterapia externa o braquiterapia) y la asociación de hormonoterapia que se ha relacionado con un incremento de la toxicidad genitourinaria.

Fisiopatología

A. EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA SOBRE VEJIGA Y URETRA

Los cambios que presenta la vejiga tras la radioterapia pueden ser agudos o crónicos.

Los cambios agudos aparecen durante el tratamiento y en las semanas inmediatas tras finalizar la radioterapia, estando en relación con cambios inflamatorios y edema a nivel de la mucosa.

Los hallazgos crónicos afectan fundamentalmente al tejido vascular y conectivo. Se aprecian daños en la microcirculación, fibrosis y ulceración. La hipoxia tisular y la fibrosis pueden llevar a necrosis, formación de fistulas y sobreinfección de los tejidos desvitalizados. La reacción a la fibrosis y a la isquemia induce la neoangiogénesis con formación de vasos que son frágiles y condiciona tendencia a la hemorragia⁴.

EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA SOBRE INTESTINO DELGADO Y GRUESO

Los efectos de la radioterapia sobre el tracto gastrointestinal pueden ser

agudos o crónicos^{5,6}. Los efectos agudos aparecen entre la 2^a y 4^a semanas del tratamiento y se resuelven de 4 a 6 semanas después de completar el curso de RT. Son causados por lesión de la mucosa superficial, que presenta un infiltrado agudo en la lámina propia, con acúmulos de eosinófilos y neutrófilos en las criptas, edemas de las células endoteliales arteriolares y atrofia mucosa. La reacción aguda está medida por eicosanoides como el leucotrieno B₄, tromboxano B₂ y prostaglandina E₂ que se incrementa en el recto en respuesta a la RT pélvica y descienden cuando se finaliza. Estas moléculas participan en la respuesta inflamatoria alterando la permeabilidad capilar y activando las vías de la inflamación.

El efecto crónico de la radiación sobre el intestino delgado y grueso se manifiesta meses (>120 días) a años después de completar el tratamiento, en la mayoría de los casos en los 2 primeros años, con una media de 8-12 meses. A diferencia de los efectos agudos, la lesión afecta a todas las capas y es más marcada en la submucosa donde se aprecian fibroblastos atípicos y proliferación de colágeno, y cambios vasculares atípicos con engrosamiento hialino de las arterias pequeñas y trombos de fibrina en las luces vasculares. Esto ocasiona fibrosis e insuficiencia vascular (isquemia crónica). Se aprecian áreas focales de estenosis y/o ulceración y formación de fistulas. Los cambios en la mucosa son menos marcados, pero puede apreciarse ulceración o engrosamiento de las vellosidades con fibrosis y cambios vasculares con telangiectasias y zonas más pálidas.

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TOXICIDAD UROLÓGICA

Los síntomas agudos están provocados por la respuesta inflamatoria y generalmente son autolimitados cediendo tras completar el tratamiento y excepcionalmente evolucionan a cronicidad. Son fundamentalmente disuria, incremento de la frecuencia miccional, urgencia, nicturia y hematuria.

Los síntomas de cistitis crónica están en relación con fibrosis e isquemia. Van a aparecer meses e incluso años tras la finalización del mismo y a consecuencia de la disminución del volumen vesical, formación de úlceras, fistulas y disfunción vesical que conlleva la presencia de disuria,

polaquiuria, hematuria, incontinencia, neumaturia y fecaluria, estas últimas en caso de fistulización.

El diagnóstico lo realizaremos fundamentalmente por la clínica y solicitando pruebas de laboratorio para descartar otras causas como infecciones o discrasias sanguíneas. Se debe solicitar un hemograma y bioquímica con función renal, un análisis de orina elemental y en algunos casos urocultivo. Entre las pruebas de imagen la urografía intravenosa puede orientarse sobre la presencia de fistulas, estenosis y otras causas de hematuria. La TAC abdomino-pélvica puede ser de interés para el diagnóstico de fistulas vesicales al objetivarse la presencia de aire en la vejiga. Las pruebas urodinámicas para determinar el volumen vesical, residuo posmictacional e inestabilidad del detrusor. La cistoscopia para el diagnóstico etiológico y en el manejo terapéutico en presencia de coágulos o puntos sangrantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TOXICIDAD INTESTINAL Y RECTAL

Según el volumen irradiado puede aparecer una enteropatía rígida o una proctopatía. La enteropatía rígida está causada por irradiación de intestino delgado y/o colon sigmoide y puede manifestarse en pacientes que reciben radioterapia pélvica en caso de irradiación profiláctica ganglionar. La proctopatía rígida es la manifestación de la irradiación del recto. Ambos cuadros pueden coexistir, siendo el diagnóstico difícil. En general, en la enteropatía la diarrea no se acompaña de tenesmo, sanguinante o emisión de moco en heces.

La proctopatía aguda suele manifestarse por el incremento en el número de deposiciones, diarreicas o no, que pueden acompañarse de tenesmo rectal, dolor abdominal cólico y más raramente sanguinante rectal (hematoquecia o rectorrágia franca).

El síntoma más frecuente de proctopatía crónica es el sanguinante rectal que puede acompañarse de estreñimiento, dolores abdominales cólicos, descarga mucosa y urgencia fecal. Si el paciente refiere dolor rectal debemos sospechar ulceración que se extiende a canal anal. En los casos más graves pueden aparecer obstrucción intestinal, formación de fistulas o diarrea crónica.

En algunos estudios se ha informado remisión de la proctopatía crónica a los 2 años en el 70% de los pacientes, aunque en algunos casos puede

Tabla 2- RTOG: Grados de toxicidad tardía gastrointestinal y genitourinaria

	0	1	2	3	4	5
Intestino delgado / grueso	Ninguna	Diarrea cólicos leves. Menos de 5 movimientos rectales al día. Emisión leve de sangre o moco	Diarrea o cólicos moderados. Más de 5 movimientos intestinales al día. Sangrado intermitente o emisión abundante de moco	Obstrucción o sangrado que requieren cirugía, coagulación, transfusión	Necrosis, perforación o fistula	Muerte
Vejiga	Ninguna	Atrofia epitelial leve. Telangiectasia menor. Micro-hematuria	Frecuencia moderada. Telangiectasia generalizada. Hematuria macroscópica intermitente	Frecuencia severa con disuria. Telangiectasia marcada generalizada a menudo con petequias. Hematuria frecuente. Reducción de la capacidad de la vejiga (<150 cc)	Necrosis. Vejiga contraída (<100 cc). Cistitis hemorrágica severa	Muerte

Manejo Terapéutico de las Complicaciones Urinarias

A. CISTITIS AGUDA

En parte podemos prevenir la aparición de los síntomas con una técnica correcta y con entrenamiento del paciente para que mantenga la vejiga llena durante el tratamiento, excluyendo parte del volumen vesical del volumen irradiado.

Cuando aparecen los primeros síntomas, una vez descartada la existencia de infección urinaria se podría administrar inicialmente fenazopiridina en casos leves de disuria. Si no mejora de administrarán antiflamatorios como el ibuprofeno. En un estudio aleatorio fase III en el que se administró ibuprofeno 400 mg/4 veces al día frente a placebo no se

demostró diferencia significativa en la sintomatología aguda⁸. Los alfa-bloqueantes como la tamsulosina reducen también los síntomas irritativos, a dosis de 0.8 mg al día, sobre todo si se administra de forma profiláctica en pacientes que van a ser tratados con braquiterapia⁹.

En caso de sospecha de espasmo vesical son de utilidad los antiespasmódicos urinarios y la amitriptilina a dosis bajas.

B. CISTITIS CRONICA

La manifestación más importante de la cistitis crónica es la hematuria. El manejo inicial es el común a cualquiera hematuria macroscópica y debe ser conservado. Consiste en hidratación, lavados vesicales con suero fisiológico, transfusión si presenta hemorragia anemizante, y si no cede agentes antifibrinolíticos.

En los casos más refractarios se han empleado diversos tratamientos intravesicales, con sodaje o mediante cistoscopia, algunos de ellos ya en desuso y de se describen a continuación¹⁰.

Alumbre. Produce precipitación de las proteínas en el espacio intersticial y membranas celulares lo que ocasiona contracción de la matriz extrace- lular y taponamiento de los vasos sanguíneos. No se ha demostrado su eficacia.

Prostagladinas. Efecto protector sobre la mucosa gástrica intestinal. En la vejiga reduce el edema y la inflamación. No se ha demostrado su eficacia en los estudios realizados.

Extracto placentario. Existe un ensayo no aleatorio (Micic 1988) con 35 mujeres objetivando beneficio en 21 que se mantuvo durante 12 meses. Su mecanismo de acción estaría relacionado con la presencia de factores de crecimiento y angiogénicos en la placenta.

Formaldehído. Se utilizaría sólo en casos excepcionales. Su mecanismo de acción es mediante precipitación de las proteínas celulares en la muco- sa y fijación de los tejidos telangiectásicos y en capilares pequeños. Produce toxicidad en relación con la concentración y está contraindica- do en casos de reflujo vesicoureteral y perforación vesical. La instilación

rio emplear antiespasmódicos como la solifenacina succinato, sobre todo en pacientes con vejiga hiperactiva.

D. ESTENOSIS URETRAL

Secundaria a procesos inflamatorios tras infección, cirugía o radioterapia previa. Clínica de disuria, dificultad para la micción, aumento de la frecuencia miccional e incluso incontinencia entre otros. Se debe realizar analítica de orina y cultivo así como cistoscopia para confirmar el diagnóstico. El tratamiento será dilatación de la uretra con balón bajo anestesia local y si no es posible se procederá al tratamiento quirúrgico. La uretroplastia estaría indicada en casos de estenosis más largas.

E. RETENCIÓN AGUDA DE ORINA

Es una complicación aguda frecuente tras BQT de próstata. Según los estudios su incidencia varía entre un 3-33% y en algunos casos puede ser prolongada (más de 20 días en el 5% de los pacientes sometidos a braquiterapia). Aunque su fisiopatología no se conoce con exactitud, parece deberse al edema que se produce tras el implante que puede agravar una obstrucción preexistente. Algunos de los factores predisponentes serían IPSS basal alto, volumen planificado por ecografía (PUTV), la relación entre el volumen planificado por TAC y el PUTV, número de agujas empleado y número de semillas por aguja.

El manejo de esta complicación se basa en el uso de esteroides y de beta-bloqueantes. Los esteroides como la dexametasona a dosis de 4 mg cada 8 horas administrados tras el implante disminuyen al incidencia de esta complicación en un 50%. Los alfa-bloqueantes no parecen disminuir la aparición de esta complicación aunque su uso profiláctico si tiene un impacto positivo en la aparición de síntomas irritativos al disminuir la hiperactividad del trigono y la irritabilidad vesical generalizada^{9,13}.

Manejo Terapéutico de las Complicaciones Intestinales

No hay tratamiento específico de la proctitis radica. Hay que tener en cuenta que la toxicidad aguda suele ser autolimitada y en la mayoría de los casos sólo se precisa un tratamiento de soporte sintomático. El mane-

jo de la toxicidad crónica puede ser más complicado y frustrante ya que aunque se han descrito diversos tratamientos que son eficaces, en muchos casos se presentan recidivas. En general, se aconseja emplear tratamientos conservadores y sólo en casos refractarios o graves tratamientos más invasivos o quirúrgicos^{6,14}.

A. PREVENCIÓN

Ya que en algunos estudios se ha demostrado que la gravedad de la toxicidad aguda rectal puede tener implicaciones en la aparición de toxicidad crónica a este mismo nivel (efecto consecuencial), un enfoque atractivo sería la prevención de la aparición de la toxicidad aguda.

Un estudio prospectivo aleatorio en pacientes que recibían radioterapia pélvica por cáncer de próstata demostró que el misoprostol en supositorios disminuía la incidencia de toxicidad aguda. En el estudio sólo se incluyeron 16 pacientes y otro estudio posterior fase III con 100 pacientes no demostró dicho beneficio y además en el grupo que recibió misoprostrol aumentó la incidencia de sangrado rectal.

La amifostina administrada por vía sistémica o endorrectal ha mostrado resultados alentadores en algunos estudios piloto y fase II con pocos pacientes y pendientes de validación en un estudio fase III.

En estudios recientes, algunos precursores algunos precursores del 5-ASA de nueva generación parecen prevenir la sintomatología rectal en pacientes con cáncer de próstata que reciben radioterapia¹⁵.

B. TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

El tratamiento de la **toxicidad intestinal y rectal aguda** es sintomático. Los casos leves y moderados pueden mejorar con una dieta baja en residuos y libre de lactosa, y con la utilización de antidiarreicos como la loperamida o el difenoxilato con atropina. La loperamida actúa a nivel del músculo intestinal inhibiendo el peristaltismo y prolongando el movimiento de líquidos y electrolitos en el trácto intestinal aumentando la viscosidad. El difenoxilato con atropina disminuye el movimiento gastrintestinal. En algunos pacientes los enemas de esteroides mejoran la sensación de tenesmo y el sangrado leve.

En casos de proctitis crónica se han estudiado diversos fármacos y tratamientos endoscópicos. Al ser una complicación rara, en la mayoría de los estudios se incluyen pocos pacientes, se emplean escalas de valoración distintas lo que difi-

culta la comparación de resultados y no se incluyen cuestionarios de calidad de vida, por lo que la valoración es difícil.

Entre los fármacos utilizados se encuentran protectores de la mucosa como el sucralfato; fármacos con propiedades antiinflamatorias como los enemas de esteroides y derivados 5-ASA; y agentes con efecto trófico sobre la mucosa como los ácidos grasos de cadena corta.

El **sucralfato** se ha empleado por vía oral y en enemas. Es un disacárido sulfatado que forma una barrera protectora en áreas de ulceración de la mucosa. Los resultados hasta la fecha son contradictorios y en un estudio mejoró los síntomas a corto plazo.

Los enemas de corticoides (enemas de hidrocortisona) se utilizan por sus propiedades antiinflamatorias aunque no existen estudios que demuestren su eficacia de forma objetiva (mejoría endoscópica), si producen una mejoría subjetiva de los síntomas.

El **ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)** es un potente inhibidor de la síntesis y liberación de mediadores de la inflamación. Los fármacos precursores de 5-ASA como la sulfasalazina, se han empleado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal desde hace años. En el tratamiento de la proctitis rácida se han empleado entre otros la **mesalamina**, **sulfasalicina** y **olsalacina** con resultados contradictorios e incluso en algún estudio resultaba que se incrementaban los episodios de diarrea. En un estudio aleatorio publicado en el año 2000 se demostró que la sulfasalicina disminuía la frecuencia de la diarrea en pacientes a los que se administraba radioterapia pélvica. En otro estudio en el que se distribuyó aleatoriamente a los pacientes a esteroides rectales más sulfasalazina (tratamiento antiinflamatorio) o enemas de sucralfato más placebo, los resultados clínicos y endoscópicos fueron mejores en el segundo grupo. El **balsalacide** es un 5-ASA de nueva generación que alcanza concentraciones altas de fármaco activo en colon distal y en un estudio piloto llevado a cabo con 27 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que recibieron radioterapia pélvica, comparando balsalacide con placebo, los pacientes tratados con balsalacide presentaron menos episodios de proctitis, diarrea, disuria y fatiga que el grupo placebo.

Los ácidos grasos de cadena corta son la principal fuente de energía de las células colónicas, siendo el ácido butírico el más importante. Ejercen un efecto trófico sobre la mucosa promoviendo la proliferación y diferenciación celular. Su absorción puede estar disminuida en la proctitis rácica, por lo que su administración en edemas podría compensar este déficit. En algunos estudios su administración ha demostrado que disminuye los días o episodios de sangrado rectal y mejoran las alteraciones endoscópicas.

El **metronidazol** por vía oral junto con enemas de betametasona y mesalazina disminuyó de forma significativa la incidencia de hemorragia rectal, úlceras, diarrea y eritema y edema rectal en 30 pacientes comparado con otro grupo de 30 casos tratados solo con mesalazina y enemas de betametasona.

En pacientes refractarios a los tratamientos anteriores otras opciones son los **tratamientos endoscópicos**. La administración tópica de **formalina** al 4% por vía endoscópica produce una cauterización química de los vasos lesionados y de las úlceras no cicatrizadas y el efecto puede durar hasta 20 meses. En estudios prospectivos respondieron entre el 67-89% de los pacientes. Un 5% presentó efectos secundarios importantes como ulceración anal, estenosis rectal, incontinencia y dolor anal.

Los **métodos de coagulación endoscópica** que se emplean con más frecuencia son la **coagulación con plasma argón (APC)** y la **coagulación con láser Nd: YAG**. En la APC no se precisa contacto entre el tejido y el electrodo que pasa a través de un endoscopio y se crea un arco de corriente producida por el gas argón entre dos extremos del electrodo. En pacientes con proctitis hemorrágicas se consiguen respuestas del 83-100% a las 2 ó 3 sesiones con un porcentaje mínimo de complicaciones. Los resultados son similares con coagulación con láser aunque esta última técnica se utiliza con menos frecuencia, es más cara y se ha descrito un porcentaje mayor de complicaciones.

La **oxigenoterapia hiperbárica (OHB)** consiste en la obtención de presiones de oxígeno elevadas al respirar oxígeno puro en el interior de una cámara hiperbárica a una presión superior a la atmosférica. La OHP proporciona un aporte adicional de oxígeno transportado por el plasma y no por la masa eritrocitaria. Produce efectos sobre la angiogénesis estimulando la microvascularización y neocolagenación. En pacientes con complicaciones anorrectales por radioterapia existen varias series retrospectivas empleando este tratamiento, entre 20-40 sesiones, aunque es difícil

comparar los resultados por la heterogeneidad de los casos incluidos y en la administración de OHB. El 65% de los pacientes incluidos referían mejoría, a partir de los estudios publicados no se puede precisar la duración de la misma y no se registraron datos sobre la calidad de vida. Los efectos secundarios fueron menores, transitorios y la mayoría debidos al barotrauma^{11,12}.

C. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los tratamientos quirúrgicos se reservan para casos graves y complicados refractarios a los otros tratamientos descritos. Con los tratamientos actuales, sobre todo endoscópicos, menos del 10% de los pacientes necesitarán cirugía. Las indicaciones más frecuentes son fistulas, estenosis que cause obstrucción o sangrado refractario. Las fistulas pueden precisar una colostomía derivativa antes de la resección, derivación y reconstrucción y en las últimas décadas la mortalidad posoperatoria es inferior al 3%.

Resumen

Las técnicas actuales de radioterapia conformada tridimensional y guiada por imagen, permiten administrar dosis elevadas de radiación a pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, aumentando el beneficio terapéutico. A pesar de que las complicaciones secundarias al tratamiento son menos frecuentes y graves con estas técnicas, interfieren de forma importante en la calidad de vida de los pacientes. No existen tratamientos específicos para las complicaciones genitourinarias y gastrointestinales secundarias a radioterapia, y la mayoría de los tratamientos son sintomáticos y basados en estudios con escaso número de pacientes, que además emplean distintas escalas de valoración del grado de toxicidad, y en la mayoría tampoco se utilizan cuestionarios de calidad de vida. Ya que el número de pacientes que reciben radioterapia por cáncer de próstata es cada vez mayor, sería aconsejable, en primer lugar, promover estudios multicéntricos bien diseñados que incluyan cuestionarios de calidad de vida y escalas de toxicidad homogéneas y comparables, y, en segundo lugar, investigar técnicas o agentes que puedan prevenir estas complicaciones.

Bibliografía

1. Peters S.T, Heemsbergen W.D van Putten W.L, y col: *Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2005, 61: 1019-1034.
2. Zelefsky M.J, Fuks Z, Hunt M y col.: *High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002, 53: 1111-1116.
3. Chen A.B, D`Amico AV, Neville B. A, y col.: *Patirnt and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy.* J. Clin. Oncol., 2006, 24: 5298-5304.
4. Marks L.B, Carroll P.R, Dugan T.C., Anscher M.S.: The response of the urinary bladder, urethra and ureter to radiation and chemotherapy. Int. J. Radiant. Oncol. Biol. Phys., 1995, 31:1257-1280.
5. Coia L.R, Myerson R.J, Tepper J.E: *Late effects of Radiatio Therapy and gastrointestinal tract.* Int. J. Radiant. Oncol. Biol. Phys., 1995, 31: 1213-1236.
6. Garg A.K, Mai W-Y, McGary J.E, y col: *Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer.* Int. J. Radiant. Oncol. Biol. Phys. 2006, 66:1294-1305.
7. Cox J.D, Stetz J, Pajak T.F: *Toxicity criteria of the Radiotherapy Oncology Grpup (RTOG) and the european Organitatiros for Research and Treatment of Cancer (EORTC).* Int. J. Radiant. Oncol. Biol. Phys., 1995, 31:1341-1346.
8. Coleman C.N., Kelly L., Riese D.N., Berd C, Kaplan I, y col: *Phase III study of ibuprofen versus placebo for radiation-induced genitourinary side effects.* Int. J. Radiant. Oncol. Biol. Phys., 2002, 54:191-194.
9. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E. y col: *Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy.* Urology, 2002, 60:650-655.
10. Denton AS, Clarke NW, Maher EJ: *Intervenciones no quirúrgicas para la cistitis tardía por radiación en pacientes que han recinido radioterapia radical de pelvis (Revisión Cochrane traducida).* La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 número 1.
11. Bemmet M.H., Feldmeier J, Hampson N, y col: *Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury.* Cochrane Database of Sistematyic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005005.
12. Caeiro M, Calderón A, Mojón A y col: *Papel de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de las complicaciones crónicas derivadas del tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer.* Bases físicas, técnicas y clínicas. Oncología (Barc.) 2005, vol 28.

- 13.** Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA y col: *Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study*. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Physc, 2005,62:164-169.
- 14.** Denton A, Forbes A, Andreyev J.M. y col.: *Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003455.
- 15.** Jahraus C.D, Bettenhausen D, Malik U y col: *Prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazide: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 2005, 63: 1483-1487.

En la actualidad, las personas tienen más tiempo para dedicar a su salud y bienestar. Los avances en la medicina y la tecnología han hecho que sea más fácil acceder a información y servicios de salud. Los sistemas de atención médica más avanzados ofrecen tratamientos personalizados y eficaces. Los cambios en las dietas y los estilos de vida también han contribuido a una mejor calidad de vida.

Calidad de Vida

capítulo

Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata

Ferrán Guedea Edó - J. M. Suárez - Ferrán Ferrer González

Servicio de Oncología Radioterápica

ICO - BARCELONA

José Francisco Suárez Novo

Servicio de Urología

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE - BARCELONA

CONTENIDO

Concepto de calidad de vida • Instrumentos de medida de la calidad de vida relacionada con la salud • Limitaciones de los estudios y de los cuestionarios que evalúan la calidad de vida • Calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata inicial, según tratamiento • Resultados del estudio de calidad de vida español en pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado • Conclusiones • Becas obtenidas para este estudio

La prostatectomía radical, la radioterapia externa conformada en 3-D, y la braquiterapia con ¹²⁵I son tratamientos que han demostrado resultados de control bioquímico y de supervivencia superponibles según numerosos autores en tumores de próstata iniciales^{1,2}.

Actualmente el urólogo y el oncólogo radioterápico se enfrentan a la dificultad de aconsejar la mejor modalidad de tratamiento, buscando, no sólo obtener un excelente resultado en términos de control locorregional, control bioquímico y supervivencia en sus diversas modalidades, sino además, considerando la potencial morbilidad relacionada con los distintos tratamientos y la larga expectativa de vida para garantizar una óptima calidad de vida posterior.

De este modo la calidad de vida está cobrando gran importancia como elemento de evaluación de los protocolos terapéuticos, siendo considerada preceptiva su inclusión por algunas agencias internacionales.

Concepto de Calidad de Vida

La definición de calidad de vida es compleja y variable según autores, pero probablemente una de las que mejor se ajusta a la realidad es la siguiente:

“La calidad de vida relacionada con la salud se define como el grado de satisfacción del individuo después de estimar su actual nivel de funcionalidad en

comparación con el nivel que él considera como posible o ideal”.

Tradicionalmente la evaluación de los síntomas relacionados con las secuelas producidas por el tratamiento del cáncer de próstata y su evolución en el tiempo se ha basado en valoraciones subjetivas hechas por observadores externos (médicos y/o enfermería). Sin embargo es éste un método que puede subestimar aquellos síntomas que son difícilmente cuantificables, sobrevalorando aquellos más familiares al sanitario. Así, se puede demostrar una diferencia significativa entre la calidad de vida, después de la prostatectomía radical, registrada por los urólogos y la manifestada por los pacientes en las esferas sexual, urinaria, intestinal y bienestar físico general utilizando un cuestionario.

Instrumentos de Medida de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud

Para conocer cómo es percibido el estado de salud-enfermedad y cómo influye en la vida de los pacientes, es preciso evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Este indicador se obtiene a partir de cuestionarios que completa el mismo paciente en distintos momentos antes y después del tratamiento.

No existe un consenso sobre cual es el cuestionario más adecuado, ya que cada uno de ellos incide de modo particular sobre algún aspecto de la calidad de vida haciendo menos énfasis en otros aspectos. Es por ello que diversos investigadores han desarrollado nuevos cuestionarios aumentando el número de ítems relacionados directamente con la toxicidad postratamiento anteriormente mencionada, buscando abarcar todos los síntomas y signos, y/o han utilizado una combinación de diversos cuestionarios³⁻¹⁵.

Puesto que no existe un consenso claro sobre cual es el más adecuado, a continuación se presenta una descripción de algunos de los cuestionarios más utilizados en cáncer de próstata:

- El *Expanded Prostate cancer Index Composite* (EPIC) ha sido desarrollado por Wei y col. que expandieron el Índice para Cáncer de Próstata de la Universidad de California-Los Angeles (UCLA-PCI). A diferencia

de los cuestionarios de calidad de vida específicos para cáncer de próstata más establecidos descritos en este apartado (EORTC-P y FACT-P) que fueron diseñados para estadios avanzados, el EPIC ha sido diseñado para evaluar el impacto de la prostatectomía, la braquiterapia, la radioterapia externa y el tratamiento hormonal en los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado. Está compuesto de 50 ítems reunidos en 4 dominios (urológico, intestinal, sexual y hormonal). Dentro del dominio urológico es capaz de distinguir si el malestar está relacionado con un trastorno irritativo/obstructivo o con incontinencia. La puntuación total de los distintos ítems se transforma en escalas de 0 a 100, correspondiendo valores altos a una mejor calidad de vida.

- ***Internacional Index of Erectile Function (IIEF)***. Cuestionario diseñado para cuantificar la disfunción erétil que contiene 15 preguntas relativas a 5 dimensiones de la función sexual masculina. Las escalas de respuesta son de 5 ó 6 opciones que van de 0 (ausencia de actividad sexual) o 1 (frecuencia o calidad más baja) a 5 (frecuencia o calidad más elevada). Con la adición de las respuestas seleccionadas en los ítems se obtiene una puntuación para cada dimensión.
- ***Medical Outcomes Study (SF-12 y SF-36)***. Es un cuestionario genérico que incluye 36 preguntas que miden 8 dimensiones de la salud: Función Física, Rol Físico, Dolor, Salud general, Vitalidad, Función Social, Rol Emocional y Salud Mental. Se trata de una medida genérica, en contraposición con los cuestionarios que se centran en una enfermedad concreta o una sintomatología específica. Por este motivo, el SF-36 y la versión reducida SF-12 son útiles para comparar el estado de salud con la población general y para comparar la carga de diversas enfermedades. Se obtiene una puntuación para cada una de las dimensiones que puntúan de 0 (peor) a 100 (mejor salud). Los valores de referencia para la población española del adulto están disponibles para facilitar la interpretación de las puntuaciones.

- ***General Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G) y Prostate Cancer Treatment Outcome Questionnaire (FACT-P)***. El FACT-G es el cuestionario más habitualmente utilizado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Incluye 28 preguntas que miden 5 dimensiones del bienestar (Físico, Funcional, Emocional, Social, y Familiar). Se obtiene una puntuación para cada dimensión que puntú-

an de 0 (peor) a 28 (mejor salud).

El FACT-P es un módulo específico del FACT para pacientes con cáncer de próstata. Contiene 12 preguntas sobre incontinencia urinaria y otras manifestaciones del cáncer prostático. Se obtiene una puntuación que va de 0 (peor) a 48 (mejor salud).

- El **EORTC QLQ-C30** es el cuestionario desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer. Incluye desde las funciones emocionales hasta la función social, recogiendo también datos sobre dolor, fatiga, vómito, función intestinal, respiración, apetito, rol físico, rol social, funciones emocionales, funciones cognitivas y alteraciones en el sueño. De forma parecida al FACT, existe también un módulo específico para cáncer de próstata. Se utiliza con frecuencia en ensayos clínicos europeos, estando validado para un amplio rango de neoplasias.
- ***International Prostate Score System (IPSS)***. Cuestionario específico para el síndrome prostático que contiene 7 preguntas que cuantifican la frecuencia y la gravedad de los síntomas urinarios irritativos y obstructivos, y una pregunta adicional de la calidad de vida global. Cada una de las 7 preguntas de síntomas tiene una escala de respuesta de 6 opciones que van de 0 (ausencia de síntoma) a 5 (el síntoma está siempre presente). Con la adición de las respuestas seleccionadas en las 7 preguntas de síntomas se obtiene una puntuación global que va de 0 a 35. Puntuaciones entre 0 y 7 se consideran síntomas urinarios leves, de 8 a 19 moderados, y de 20 a 35 graves.

Limitaciones de los Estudios y de los Cuestionarios que Evalúan la Calidad de Vida

Aunque son numerosas las publicaciones sobre la calidad de vida en el cáncer prostático, los estudios comparativos entre la braquiterapia y la radioterapia externa o la cirugía son aún escasos y a veces metodológicamente inadecuados por las siguientes razones:

- Algunos estudios son retrospectivos habiéndose realizado la evalua-

ción incluso varios años después del tratamiento. Se ha demostrado que el paciente recuerda la calidad de vida previa al tratamiento mejor de lo que fue en realidad, especialmente en las esferas sexual y urinaria. Este efecto mejora con la educación y empeora con la edad, y según Litwin¹⁰ es independiente del tiempo transcurrido entre el tratamiento y la administración del cuestionario.

- En algunos estudios prospectivos no fue evaluada la calidad de vida previa al tratamiento. Un gran porcentaje de los pacientes comprendidos en el rango de edad en que es más frecuentemente diagnosticado el carcinoma de próstata presenta disfunciones urinarias, intestinales o sexuales que deben ser medidas con exactitud para no ser un factor de confusión al comparar los grupos de pacientes sometidos a diferentes tratamientos.
- Las evaluaciones de calidad de vida en algunos estudios se han realizado en períodos poco adecuados. Por ejemplo, cuando se realiza la primera evaluación después de iniciado el tratamiento y cuando la toxicidad aguda ya se ha resuelto.

En resumen, la calidad de vida relacionada con la salud hace referencia al estado funcional y al mismo tiempo a la percepción de bienestar. Aunque concierne a fenómenos subjetivos, los cuestionarios que se utilizan para su medición son diseñados basándose en los principios metodológicos de la investigación psicométrica y permiten obtener un perfil multidimensional de la calidad de vida relacionada con la salud del paciente. Estos cuestionarios son evaluados para comprobar sus propiedades de fiabilidad, validez, y sensibilidad al cambio.

Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata Inicial Según Tratamiento

A pesar de que la evidencia disponible acerca del impacto de las diferentes opciones terapéuticas y sus efectos secundarios sobre la calidad de vida del paciente es limitada, parece claro que a corto/medio plazo la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado varía de forma significativa dependiendo de su tratamiento. Los resultados de algunos estudios recientes muestran como la calidad de vida al

mes del tratamiento es peor en los grupos de pacientes sometidos a prostatectomía o braquiterapia¹⁶. Sin embargo, al año del tratamiento el grupo de prostatectomía radical es el que presenta más afectada su función sexual¹⁷⁻¹⁸. A más largo plazo, los resultados de los diferentes estudios no son concluyentes. En general parece que las puntuaciones en los instrumentos de calidad de vida se van acercando a sus valores basales con el tiempo. Aunque en los seguimientos de 1-2 años, la braquiterapia no parece producir claramente una peor calidad de vida¹⁹⁻²⁰, se cree que hace falta un periodo más largo de seguimiento para detectar el impacto de sus efectos secundarios. Por estas razones los estudios longitudinales que evalúen las diferencias producidas por estos tratamientos en la calidad de vida de los pacientes a largo plazo son de gran interés.

No existen hasta ahora estudios españoles publicados que comparen los tres tratamientos más establecidos en cáncer de próstata órgano-confinado. En este apartado se presentan los resultados preliminares de un estudio observacional prospectivo, no aleatorio y multicéntrico español, en el que se compara la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata localizado antes y después de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la RTC-3D.

La calidad de vida se evaluó mediante entrevistas telefónicas centralizadas realizadas en la Unidad de Encuestas Telefónicas (UET) creada en el año 1996 en el Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM) y dicha evaluación incluía los cuestionarios SF-36, EPIC, IIEF, FACT-P e IPSS conjuntamente. Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- a) Pacientes afectos de carcinoma prostático órgano-confinado;
- b) Confirmación histológica por biopsia transrectal eco-guiada;
- c) Volumen prostático < 50 cc determinado por ecografía transrectal.

Se realizaron evaluaciones pretratamiento y después del tratamiento en los meses 1, 3, 6, 12 y 24 tanto clínicas como de calidad de vida. El número total de pacientes reclutados en los 10 centros participantes fue de 831 pacientes. De los cuales, 13 pacientes rechazaron participar en el estudio, y 17 fueron excluidos del estudio por no cumplir alguno de los criterios de inclusión especificado. Finalmente, de los 801 pacientes participantes, 76 pacientes rechazaron la entrevista basal de calidad de vida cuando se les intentó realizar la primera entrevista telefónica antes del tratamien-

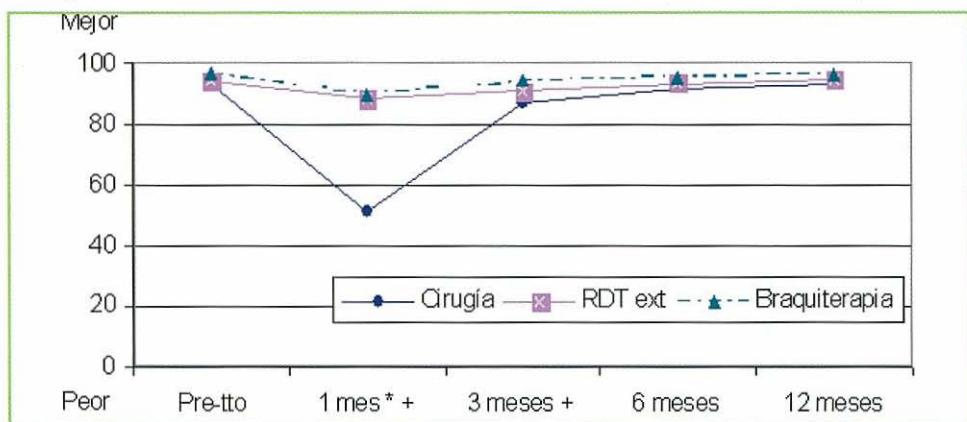
tos y 73 pacientes fueron excluidos por problemas técnicos o de factibilidad de la entrevista telefónica (retraso en la comunicación con la unidad de encuestas telefónicas, sordera del paciente, etc.). Por lo tanto, el estudio de seguimiento de la calidad de vida se realizó en 652 pacientes, cuya distribución según tratamiento es:

- 216 pacientes tratados con cirugía.
- 250 pacientes tratados con Radioterapia externa.
- 298 pacientes tratados con Braquiterapia.

Resultados de Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer de Próstata Órgano-Confinado

El cuestionario *Medical Outcomes Study SF-36* muestra en la figura 1 la variación de la calidad de vida del paciente en cuanto al rol físico. Se observa que la prostatectomía radical es el tratamiento que más afecta al rol físico durante un periodo de tiempo que llega hasta los 3 meses después del inicio del tratamiento. En este mismo periodo prácticamente no hay afectación del rol físico cuando se realiza un tratamiento de braquiterapia o de radioterapia externa, a diferencia de la prostatectomía radical. Por otra parte, al año no hay diferencias entre los 3 tratamientos y todos los grupos de pacientes han recuperado los niveles de rol físico previos al tratamiento.

Figura 1- Resultados de la dimensión 'Rol Físico' del cuestionario SF-36 ($P<0.05$):



*Cirugia vs. RDT Externa; +Cirugia vs. Braquiterapia; \$RDT Ext vs. Braquiterapia)

El *Expanded Prostate cancer Index Composite* (EPIC) (figura 2) que se refiere al dominio urinario que la rRTC-3D es el tratamiento que produce menos alteración a nivel urinario, y es la cirugía la que más alteración produce desde 1 mes hasta 6 meses después del tratamiento. La braquiterapia produce una alteración de nivel intermedio entre los 2 tratamientos previamente descritos. Al año después del tratamiento ya no hay diferencias entre el grupo tratado con braquiterapia y el de radioterapia externa que han recuperado un nivel similar al previo al tratamiento pero el grupo de pacientes sometidos a cirugía continua con puntuaciones urinarias significativamente peores.

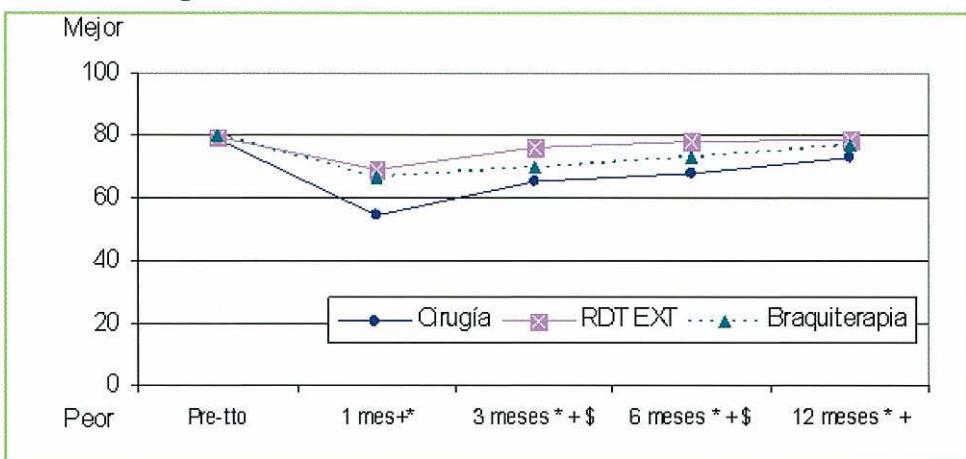


Figura 2- Resultados del cuestionario EPIC, Dominio Urinario. ($P<0.05$: *Cirugía vs. RDT Externa; +Cirugía vs. Braquiterapia; \$RDT Ext vs. Braquiterapia)

En la figura 3 del EPIC que se refiere al dominio sexual vemos de nuevo que la cirugía es el tratamiento que mayor empeoramiento produce, y que esta alteración se mantiene hasta el año. También vemos que la afectación de la función sexual producida por la radioterapia externa está a medio camino (aunque más cerca de la braquiterapia) entre la cirugía y la braquiterapia. Finalmente se puede destacar que la braquiterapia es el tratamiento que menor alteración produce en la esfera sexual en comparación con los otros 2 tratamientos.

El *Prostate Cancer Treatment Outcome Questionnaire* (FACT-P). La figura 4 muestra que en el grupo de pacientes de cirugía se altera más la calidad de vida en el periodo de 1 a 6 meses después del tratamiento que en los otros dos grupos de tratamiento, aunque de una manera moderada. Al año

las diferencias entre los 3 tratamientos prácticamente desaparecen.

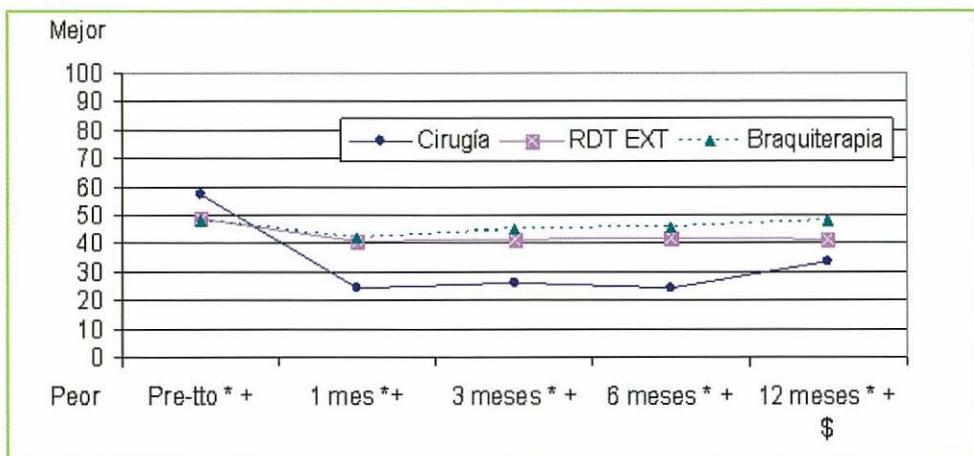


Figura 3- Resultados del cuestionario EPIC, Dominio Sexual. ($P<0.05$: *Cirugia vs. RDT Externa; +Cirugia vs. Braquiterapia; \$RDT Ext vs. Braquiterapia).

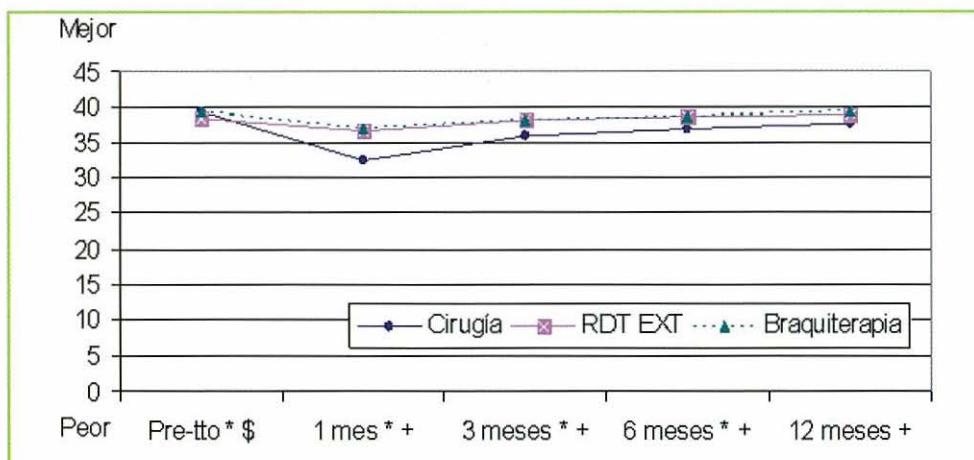


Figura 4- Resultados del cuestionario FACT-P. ($P<0.05$: *Cirugia vs. RDT Externa; +Cirugia vs. Braquiterapia; \$RDT Ext vs. Braquiterapia).

El *International Prostate Score System* (IPSS) muestra en la figura 5 que la braquiterapia es el tratamiento en el que la sintomatología urinaria a medio plazo (3-6 meses) es más elevada. Sin embargo, tanto a corto plazo (1 mes) como a largo plazo (al año) los síntomas urinarios son muy similares cualesquiera que sea el tratamiento aplicado. No existen diferencias entre la radioterapia externa y la cirugía en cuanto a los síntomas urinarios medidos con el IPSS en ninguna de las evaluaciones.

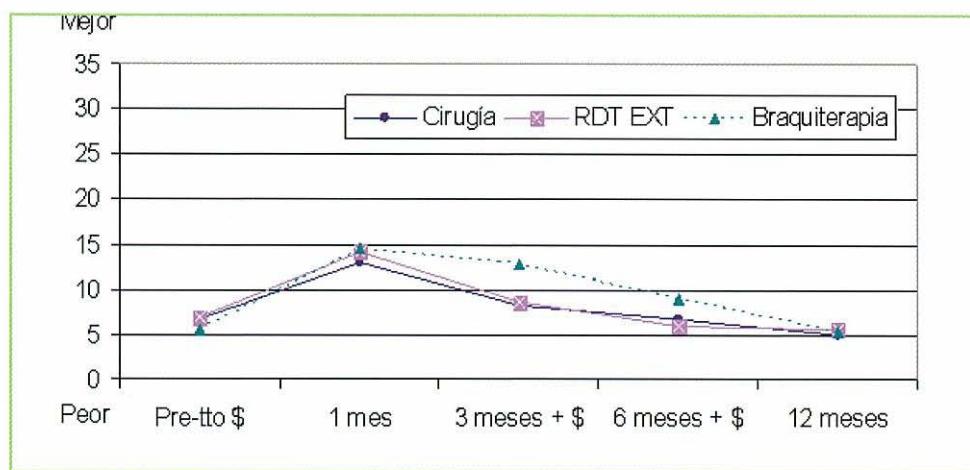


Figura 5- Resultados del cuestionario IPSS. ($P<0.05$: *Cirugia vs. RDT Externa; +Cirugia vs. Braquiterapia; \$RDT Ext vs. Braquiterapia).

El *Internacional Index of Erectile Function* (IIEF) muestra en la figura 6 que existe una diferencia importante a partir del mes y que se mantiene durante todo el seguimiento para la disfunción eréctil en el grupo de pacientes que ha recibido cirugía, aunque la diferencia al año es menor que a los 6 meses.

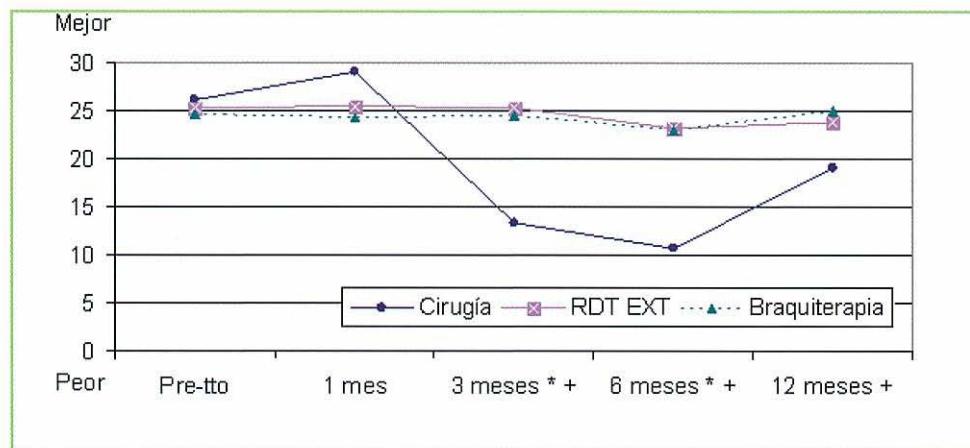


Figura 6- Resultados del cuestionario IEFF, Función Eréctil. ($P<0.05$: *Cirugia vs. RDT Externa; +Cirugia vs. Braquiterapia; \$RDT Ext vs. Braquiterapia).

Finalmente, la figura 7 nos muestra la puntuación total IIEF y se puede ver claramente que la cirugía altera en mayor grado el ámbito sexual del paciente con un cáncer de próstata y que la radioterapia externa y la

braquiterapia ofrecen a los pacientes similar calidad de vida, y que esta diferencia se mantiene al año aunque en menor grado que a los 6 meses.

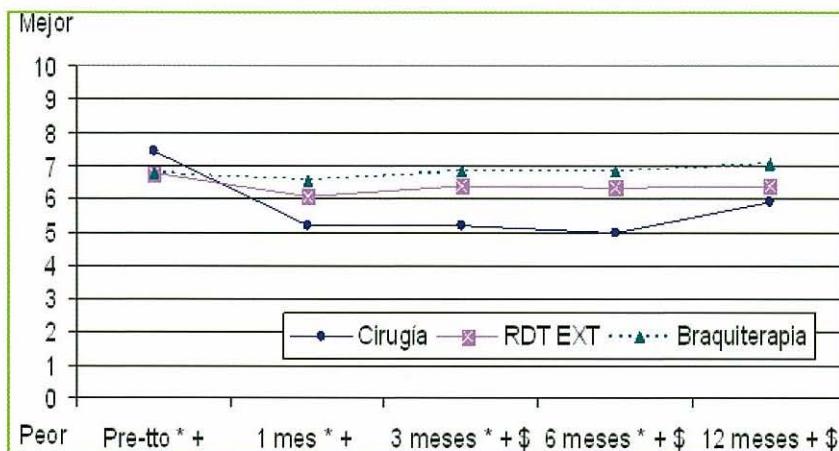


Figura 7- Resultados del cuestionario IIEF, valoración global. ($P<0.05$: *Cirugía vs. RDT Externa; +Cirugía vs. Braquiterapia; \$RDT Ext vs. Braquiterapia).

Conclusiones

En el presente trabajo sobre calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado tratados con prostatectomía radical versus RTC-3D versus braquiterapia con semillas de ^{125}I tenemos ya resultados a un año después del tratamiento. Así, en la valoración de la calidad de vida muestra que la cirugía es la opción terapéutica que más alteración produce en el ámbito sexual inicialmente (y esta se mantiene hasta el año en comparación con la radioterapia externa y la braquiterapia). En cuanto a salud general, la cirugía también es el tratamiento que produce mayor alteración del rol físico (pero esta diferencia desaparece a los 6 meses en comparación con los 2 otros tratamientos).

También es muy interesante destacar que este es el primer estudio de calidad de vida en cáncer de próstata con una muestra tan amplia (831 pacientes distribuidos de forma bastante equilibrada entre cirugía, radioterapia externa y braquiterapia) realizado en el ámbito español (con su realidad cultural, social y emocional), y en el que las evaluaciones de la calidad de vida se han realizado mediante entrevista telefónica, método que puede evitar influencias externas y facilitar la respuesta en

preguntas sobre aspectos íntimos.

Becas Obtenidas para este Estudio de Calidad de Vida

- Beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias, con el título de "Prostatectomía radical retropúbica versus braquiterapia prostática en el cáncer de próstata órgano confinado". Esta beca fue concedida con el número de expediente PI020668.
- Beca de la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica (AATRM) en al año 2000, con el título de "Estudio comparativo de la calidad de vida en el tratamiento del cáncer de próstata, órgano confinado, entre prostatectomía radical y braquiterapia prostática". Esta beca fue concedida con el número de proyecto 867-24-2000.
- Beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias con el título de "Comparación de la calidad de vida tras el tratamiento con braquiterapia con Yodo 125 o con radioterapia externa conformacional del paciente con cáncer prostático". Esta beca fue concedida con el número de expediente PI 020078.
- Beca del Fondo de investigaciones Sanitarias con el título de "Estudio Multicéntrico con boost de braquiterapia HDR vs. radioterapia externa 3-D conformacional de próstata de riesgo intermedio y alto". Esta beca fue concedida con el número de expediente PI 030051.

Bibliografia

1. Levi F, Lucchini F, Negri E., La Vecchia C. *Trends in mortality in the European Union, including acceding countries, in 2004.* "Cancer 2004". 101. 2843-2850.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002. *Cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide. IARC cancer base number 5.* Lyon. IARC Press 2004. cancer. "Oncology" 11:180-193,1997.
3. Fossa SF et al. Assesment of QOL and subjective response criteria in patients with prostatic cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 7: Prost. Canc. and testic. Canc.:199-202, 1990.
4. Kassa S et al. *Measurement of quality of life in clinical trials.* "Oncology" 49:289-294, 1992.
5. Wei JT et al. *Development and validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for Comprehensive Assesment of Health-Related Quality of Life in Men with Prostate Cancer.* "Urology" 20;56(6):899-905, 2000.
6. Ware JE et al. SF-12: *How to score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. Second ed.* Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1995.
7. Litwin et al. *Health related quality of life in older men without prostate cancer.* "J Urol" 161:1180-1184, 1999.
8. Davis JW et al. *Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality.* "J Urol" 166(3):947-952, 2001.
9. Joly F et al. *Health-related quality of life and sequele in patients treated with brachytherapy and external beam irradiation for localized prostate cancer.* "Ann Oncol" 9(7):751-7, 1998.
10. Litwin MS et al. *Accuracy of recall in health-related quality-of-life assessment among men treated for prostate cancer.* "J Clin Oncol" 17(9):2882-2888, 1999.
11. Zelefksy MJ et al. *Comparison of 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer.* "J Clin Oncol" 17,2:517-522,1999.
12. Chauvet B et al. *Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensio-nal conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prognostic cancer.* "Cancer Radiother". 3(6):522,1999.
13. Lee WR et al. *A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy.* "Int J Radiat Oncol Biol Phys" 51,3:614-623, 2001.

14. Zelefsky MJ et al. *Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer.* "Cancer" 85(11):2460-2468, 1999.
15. Cella DF et al. *The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and validation of the general measure.* "J Clin Oncol" 11:570-579, 1993.

Índice de Autores

Aleántara Carrió, María del Pino. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Arrans y de Lara, Rafael. Jefe de sección de Radiofísica. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Ayala Gil, Adriana. Jefe Clínico Oncología Radioterápica. Instituto Oncológico de Guipúzcoa. San Sebastián

Bellmunt Molins, Joaquim. Jefe sección Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona

Belloch Ugarte, Vicente. Director Científico I+D+i. ERESA. Valencia

Bielsa Galí, Oscar. Servicio y Cátedra de Urología. Hospital del Mar. Barcelona

Cabeza Rodríguez, Mª Ángeles. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Carballo Castro, Ana. Adjunto Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.

Carballo Fernández, Esther. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Meixoeiro de Vigo. Pontevedra

Casas i Duran, Francesc. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Clínic Universitario de Barcelona.

Castro Baeza, Inmaculada. Médico residente Unidad de Gestión Clínica de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Conde Moreno, Antonio. Adjunto Oncología Radioterápica. Consorcio Hospitalario de Castellón.

Córdoba Largo, Sofía. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Couñago, Felipe. Residente en Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Craven-Bartle Lamote de Grignon. Jefe de servicio Oncología Radioterápica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

De las Heras, Mamel. Jefe de servicio Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Escribano Uzendur, Ana. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Rodríguez Rodríguez, Isabel. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Roldán Ortega, Susana. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Romero Fernández, Jesús. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Rosello Ferrando, Joan. Jefe de servicio de Radiofísica -ERESA- Hospital General Universitario. Valencia

Salas Buzón, M^a Carmen. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

Samper Ots, Pilar. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Central de la Defensa. Madrid

Sánchez Calzado, José Antonio. Jefe de sección. Unidad de Gestión Clínica de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Sancho Pardo, Gemma. Adjunto Oncología Radioterápica. Hosp. de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Santos Miranda, Juan A. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Serrano Andreu, Francisco Javier. Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica La Luz. Madrid.

Sopena Novales, Pablo. Médico Residente. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Sotoca Ruiz, Amalia. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Central de la Defensa. Madrid

Suárez Novo, José Francisco. Adjunto Servicio de Urología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Tello Luque, José Ignacio. Jefe de servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Instituto médico de Oncología Radioterápica (IMOR). Barcelona

Tormo Micó, Alejandro. Jefe clínico Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Valcárcel Sancho, Francisco José. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Vallejo Ocaña, M^a Carmen. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Vargas, Mauricio. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Clínic Universitario de Barcelona.

Vázquez de la Torre, M^a Luisa. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Meixoeiro, Vigo. Pontevedra

Zapatero Laborda, Almudena. Adjunto Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

