Expertos Invitados

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

Artículos originales e inéditos expresamente escritos para SIIC *por médicos de renombre internacional. La información editorial complementaria puede consultarse en las páginas de* siicsalud *dedicadas a los autores.*

1 - BTA-TRAK Urinario en el Seguimiento del Carcinoma Transicional de Vejiga Superficial

Dr. Jesús María Fernández Gómez *
Columnista Experto

Función que desempeña: Médico Adjunto Especialista en Urología, Profesor Asociado de Urología. Servicio de Urología I, Hospital Central de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Asturias.

Otro trabajo de autoría: García Rodriguez J, Fernández Gómez JM, Rodríguez Martínez JJ y col. «Análisis de la evolución del carcinoma epidermoide de pene en nuestra serie», Archivos Españoles de Urología 50(1):30-36, 2003.

* En colaboración con los doctores García Rodríguez J, Escaf Bramada S, Raigoso P, Rodríguez Martínez JJ, Allende MT, Casasola Chamorro J, Rodríguez Faba O, Martín Benito JL y Regadera Sejas FJ.

Introducción

La identificación de algunos antígenos del cáncer de vejiga ha conducido al desarrollo de métodos no invasivos de detección de tumores mediante la aplicación de técnicas de estudio de dichas sustancias en la orina (BTA, BTA- Stat, NMP-22, Inmunocyt, etc.) para mejorar la eficacia de la citología urinaria en el seguimiento de estas neoplasias. El antígeno de tumor vesical (*bladder tumor antigen* [BTA]) está compuesto por complejos proteicos de membrana basal relacionados con el factor H de la vía alternativa del complemento humano, que juega un papel inhibitorio de la lisis de las células que el organismo reconoce como extrañas.[1] Tanto el BTA original como el BTA-Stat son técnicas colorimétricas no cuantitativas, pero el BTA- TRAK es una técnica de inmunoenzimoanálisis cuantitativa, por lo que el valor de la determinación es más objetivo.

Material y métodos

Se estudiaron 700 determinaciones consecutivas de BTA-TRAK realizadas durante el seguimiento de pacientes no seleccionados en los que se había resecado un carcinoma de vejiga transicional. En todos los casos se practicaron cistocopia, sedimento urinario y citologías cada 3-4 meses durante el 1º y 2º años y cada 6 meses posteriormente, hasta el 5º año. Además, se realizó una urografía e/v anualmente o ante la sospecha de un tumor en las vías urinarias altas (citologías positivas o hematuria sin tumor vesical). En todos ellos se practicó cistoscopia a los pocos días de la medición de BTA- TRAK, solicitándose simultáneamente con esta última la determinación de tres citologías urinarias por micción espontánea, que fueron estudiadas inmediatamente después de su emisión, así como un sedimento urinario convencional. Las citologías fueron valoradas siempre por el mismo citólogo y se consideraron positivas cuando existieron datos de displasia celular de mayor o menor grado en al menos una de las tres muestras. El hallazgo de un tumor vesical recidivante durante el seguimiento fue seguido por una RTU de la lesión.

El sedimento fue considerado positivo cuando se encontró microhematuria (> 4 hematíes/campo) y, asociado con piuria, se interpretó como infeccioso- inflamatorio.

El procedimiento de análisis del BTA TRAK consistió en distribuir la muestra de orina en micropocillos recubiertos del primer anticuerpo monoclonal, incubar durante una hora a 37 ºC para, posteriormente, lavar la muestra y eliminar las fracciones que no se enlazaron. Se añadió un conjugado formado por un segundo anticuerpo monoclonal marcado por una enzima y dirigido contra el epítope del antígeno asociado a tumores de vejiga (BTA). Se procedió, entonces, a la incubación de las muestras durante una hora, a 37 ºC, y nuevo lavado de la muestra, para posteriormente añadir el sustrato e incubarlo a 37 ºC durante 30 minutos. En este momento, se desarrolla un color cuya intensidad es directamente proporcional a la cantidad de antígeno asociado al tumor existente en la muestra de orina. Se detiene la reacción con una solución stop de EDTA y se mide la absorbancia a 405 nm, lo cual determina la magnitud de la reacción enzimática. Dicha absorbancia es proporcional a la concentración de antígeno en la muestra en una concentración de 0-100 U/ml.

La precisión intraensayo para concentraciones de 9.3 y 36.1 U/ml fue del 3% y 7%, respectivamente, mientras que la precisión interensayo, para las mismas concentraciones fue del 4% (ambas). Se consideró un valor umbral de BTA-TRAK de 14 U/ml. Formando parte del seguimiento de los pacientes con carcinoma transicional superficial de vejiga se pautaron instilaciones vesicales con MMC o BCG, en pacientes con factores de riesgo de recidiva o progresión del tumor vesical resecado (tumores de 3 cm de diámetro o mayores, tumores múltiples o recidivantes, presencia de Tis, grado III, ...), señalándose el día de la última instilación como referencia para valorar su efecto en el BTA, citologías y sedimento.

Resultados

De las 700 determinaciones, 95 casos (13.6%) correspondieron a un carcinoma urotelial descubierto durante el seguimiento, bien de vejiga (93), bien del tracto urinario superior (2). De los 93 tumores vesicales, hubo 39

tumores Ta (37 TaG1 y 2 TaG2); 29 tumores T1 (4 T1G1, 20 T1G2 y 5 T1G3); 5 Tis y 20 tumores invasivos de la muscular (progresión durante el seguimiento a T2-4).

De los 605 casos sin tumor urotelial, en 229 se detectó un antecedente que podía interferir con los resultados de las determinaciones urinarias:

- 142 casos en los que se habían empleado instilaciones con BCG.
- 36 con MMC.
- 23 pacientes presentaban infección urinaria.
- 9 en quienes se había realizado una manipulación uretral reciente (sondaje, dilataciones, cistoscopia, ...).
- 19 casos con otras posibles causas (4 con litiasis urinaria; 4 habían recibido radioterapia pélvica, uno de ellos braquiterapia por cáncer de próstata; 4 sufrían una estenosis de uretra; 3 seguían tratamiento con bloqueo hormonal por cáncer de próstata; 2 seguían terapia con hemodiálisis; y en 2 casos se encontró una cistopatía crónica inespecífica).

Citologías

La sensibilidad de las citologías para detectar tumor urotelial fue del 41.1%, con una especificidad del 97.3%. Las citologías fueron negativas en un 48.4% de tumores e inflamatorias en un 9.5%. La sensibilidad fue mínima (19%) en tumores de bajo grado.

En 46 casos de los 605 en que no se encontró tumor urotelial, las citologías presentaron cambios reactivos sugestivos de inflamación asociada con diversas causas. De ellos, en la mayoría de casos eran pacientes que habían recibido tratamiento con BCG (54.1%) (sólo en 2 casos de instilaciones con MMC previas), con infecciones urinarias (16.2%) o litiasis (8.1%).

Además, se registraron citologías falsamente positivas para malignidad en pacientes con sondajes previos, litiasis y en tratamiento con BCG. No se encontraron citologías falsamente positivas en ningún caso después de 3 meses de los antecedentes citados, salvo para las instilaciones de BCG. Con estas últimas, se encontraron citologías inflamatorias tras 3 meses de la última instilación en 4 pacientes (16%) y fueron falsamente positivas en otros 4 pacientes (16%). A los 6 meses, todavía eran falsamente positivas en 3 casos (6%) e inflamatorias en otros 3 (6%).

Sólo en un 1.8% de casos sin tumor urotelial (605) las citologías fueron positivas (7) ó inflamatorias (4) sin un antecedente que pudiera justificar dichos hallazgos.

Sedimento

La sensibilidad del sedimento para detectar tumor urotelial (microhematuria con más de 4 hematíes/campo) fue del 40%, con especificidad del 96.7%. Cuando se asoció piuria, se interpretó como una infección urinaria o un proceso inflamatorio urotelial , que apareció en 10.6% de casos (74). La sensibilidad fue menor si el tumor era bajo grado y menor de 1 cm.

El sedimento resultó normal en 40 casos con tumor urotelial (42.1%), hallando piuria asociada en el 8.4% (8).

Se encontró microhematuria con o sin piuria en 53 casos sin tumor, correspondiendo a otras causas: individuos en tratamiento con BCG en 25 casos (21.1% de tratados con BCG), infección de orina en 23 casos (100%), tratamiento con MMC en 3 casos (8.4% de tratados con MMC), litiasis en 3 (15.8% de litiasis) y manipulación uretral reciente en 6 casos (66.6%). A los 3 meses el sedimento sólo se encontró alterado en 7 pacientes que habían seguido tratamiento con BCG (7% de tratados con BCG), a los 6 meses en 3 (3.4%) y fue normal en todos a partir de los 12 meses de tratamiento con BCG.

No pudo identificarse la causa de la alteración del sedimento en 21 pacientes (14%) (microhematuria y piuria sin tumor).

BTA

Tomando el valor de referencia de normalidad de BTA propuesto (≤14 U/ml), hemos encontrado sensibilidad del 62.1% y especificidad del 68.4%. Se encontraron diferencias significativas en el valor de BTA-TRAK al comparar los 95 casos con tumor (media = 295.4 U/ml) frente a los 605 casos sin tumor (media = 54.6 U/ml).

i. En el grupo de *casos sin tumor*, los valores oscilaron entre 0.1 y 3 570 U/ml por la existencia de otros factores de elevación de BTA (falsos positivos). De esta manera, se encontró un solapamiento evidente en los valores de BTA entre los pacientes con tumor y aquellos
   - Tratados con BCG (0.1-3 570). De 56 pacientes en tratamiento con BCG que tenían valores superiores a 14 U/ml, en 31 (55.5%) se había instilado en los 3 últimos meses, en 7 de 3-6 meses anteriores (12.5%) y en 4 entre 6 y 12 meses antes (7%). En 14 casos (25%) persistió elevado el BTA-TRAK tras 1 año de las instilaciones, si bien los valores fueron descendiendo (14.9-314 U/ml).
   - portadores de una infección aguda del tracto urinario (5.3-2 105 U/ml).
   - con antecedentes de sondaje uretral reciente (21.8-2 346). En 9 pacientes se había manipulado la uretra (sondajes, dilataciones,...) entre 7 y 60 días antes, presentando en todos los casos elevación del BTA.
   - braquiterapia por carcinoma prostático (994 U/ml), 4 meses antes en un paciente.
   - litiasis (8.2-3 319 U/ml). En un caso el BTA estuvo muy elevado, apareciendo cálculos coraliformes bilaterales.

Dentro del grupo de pacientes sin tumor y BTA alto, los valores fueron menores en los que recibieron instilaciones con MMC (36) (0.6-274 U/ml), diálisis (2) (40- 1-56.6 U/ml) y con estenosis de uretra (53-333 U/ml).

En algunos casos sin tumor no se detectaron otros factores (83) que pudieran alterar el BTA (media = 14.8), oscilando también los valores bastante (0.1-458 U/ml). Hemos observado lo que ocurría con 65 (es decir, el 78.3%) en los siguientes controles. De ellos, se comprobó que en 33 pacientes (50.8%) disminuía hasta la normalidad en los 3-9 meses siguientes, descendiendo en los demás sin llegar a normalizarse, salvo en 2 casos (3.1%) en que se ha encontrado un ascenso. Solamente se demostró en uno de ellos un tumor no diagnosticado en la cistoscopia en el siguiente control (a los 3 meses).

ii. En el grupo de *pacientes con tumor* (95), 2 casos lo presentaron en la pelvis renal. Uno de ellos fue T1G2

(BTA: 23.2 U/ml) y otro T3G2 (143 U/ml). Entre los tumores vesicales:

- Se encontraron diferencias significativas cuando se comparó el *aspecto* de los tumores. Fue mayor en los de crecimiento sólido (media = 571.8 U/ml) que en los de patrón papilar (media = 161.4 U/ml), correspondiendo los primeros más frecuentemente a tumores invasivos de la muscular y/o de alto grado.
- Cuando analizamos el *número de tumores*, se encontraron grandes variaciones entre los grupos, al distribuir los casos entre los que tenían menos de 3 tumores (BTA: 0.4- 4 720 U/ml) y los que presentaban 3 o más neoplasias (BTA: 2.6-4 350 U/ml). En 34.3% de casos con menos de 3 tumores se encontró un BTA normal (BTA ≤ 14 U/ml) y en un 50% de casos con 3 o más tumores.
- Cuando se estudió el tamaño del tumor más grande, hallamos diferencias significativas en el BTA cuando se compararon los casos en los que el tumor mayor fue *menor de 3 cm* (133.3 U/ml) y cuando fue de 3 cm o mayor (678.8 U/ml). Se encontró que 52.3% de los tumores menores de 3 cm tenían BTA normal (BTA ≤ 14 U/ml), frente a sólo 7.1% cuando alguno de ellos era de 3 cm o mayor.

En relación con el estadiaje, el valor medio mas bajo del BTA-TRAK se encontró en los tumores Ta. Sin embargo, existieron grandes variaciones y un solapamiento importante en los tumores T1, Tis y los invasivos del detrusor, siendo el valor medio mas alto el de estos últimos, si bien el número de tumores T1G3 (5) y Tis (5) fue escaso (tabla 1).

En ninguno de los tumores de T1G3 (5) se encontró BTA normal (BTA ≤ 14 U/ml), pero lo fue en 1 Tis, en 2 tumores invasivos de la muscular, en 9 tumores T1 y en 24 tumores Ta. Teniendo en cuenta los grados de los tumores exofíticos superficiales (descartando Tis e invasivos de la muscular), se evidenció que en un 61% de los tumores grado I el BTA fue normal, en 36.4% de los G2 y en ninguno de los G3 (tabla 2)

Se llevó a cabo el análisis de regresión logística Wald, incluyendo BTA-TRAK, sedimento y citología urinaria, para conocer las variables independientes útiles para la detección de tumor durante el seguimiento de carcinoma vesical superficial en nuestra serie. El modelo seleccionó como variables independientes la citología con *odds ratio* (OR) = 18.5 (8.9-38.5), y el sedimento, con OR = 11.8 (5.9-23.5), quedando fuera de la ecuación el BTA- TRAK.

Discusión

Los criterios de un marcador tumoral ideal incluyen una sensibilidad y especificidad perfectas, la predicción de la historia natural ó la evolución después del tratamiento, la detección de las recurrencias y la facilidad técnica.[2] La baja sensibilidad de la citología, fundamentalmente en los grados histológicos bajos del tumor, no permite su empleo como marcador, a pesar de que su especificidad es alta (90-95%).[3] En una reciente revisión se ha estimado que la media de sensibilidad de la citología urinaria en los estudios mas representativos se sitúa en un 21% para los grados I, un 53% para los grados II y un 78% para los grados III,[4] datos que se asemejan a los encontrados en nuestro estudio (19%, 50% y 72.2%, respectivamente), siendo la sensibilidad global de la citología en nuestra experiencia del 41.1%, con una especificidad del 97.3%. Diversos eventos que afectan a la vía urinaria (litiasis, sondajes, instilaciones vesicales) producen una alteración en la citología urinaria, que resulta falsamente positiva, obligando a un seguimiento estrecho de estos pacientes.[5] Entre estos factores destacan en nuestra experiencia las instilaciones vesicales con BCG, puesto que hemos encontrado dichos cambios hasta después de 6 meses de la finalización de aquellas.

Los valores de sensibilidad y especificidad del sedimento urinario, cuando hemos estudiado la presencia de microhematuria aislada (> 4 hematíes/campo), han sido muy similares a los de las citologías, en nuestra experiencia. Aunque en tumores de bajo grado y escaso tamaño la sensibilidad es baja, el valor predictivo del sedimento urinario en el seguimiento del tumor vesical superficial es superior al que tiene esta prueba en la realización de un rastreo masivo.[6] Por ello, se recomienda asociar el sedimento a la citología y la historia clínica en el seguimiento del tumor superficial.[6,7] El seguimiento tradicional del carcinoma vesical superficial se apoya, por tanto, en la realización periódica de una historia clínica, citologías, sedimento urinario y, por supuesto, en la cistoscopia, que permite diagnosticar los tumores pequeños de bajo grado no detectados con las pruebas anteriores. La adición de una ecografía vesical transabdominal logra reducir el número de cistoscopias[6,8] en algunos pacientes, sin embargo, no detecta el Tis ni tumores menores de 5 mm, y dificulta el diagnóstico de los

Tabla 1: Valor medio de BTA-TRAK según los estadios tumorales, señalando los casos en los que BTA-TRAK fue anormal (>14 ng/ml) para cada estadio.

Estadio	n	Media (U/ml)	Rango (U/ml)	(BTA>14 U/ml) n (%)
Ta (G1-2)	39	158	0,4-87,1	15 (38,5%)
T1 (G1-2)	24	411,2	3,1-3219	15 (62,5%)
T1G3	5	414,24	28,1-1665	5 (100)
Tis	5	115	12-498	4 (80%)
Invasivos	20	738,7	3,7-4720	18 (90%)

Tabla 2: Nº casos y porcentaje de pacientes con valor de BTA-TRAK anormal (>14 ng/ml) según el grado tumoral.

Grados (Tumores superficiales exofíticos)	n	n (%) (BTA >14 U/ml)
G1	41	16 (39)
G2	22	14 (63,6)
G3/Tis	10	8 (90)

Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, *abstract,* aprobación y patrocinio.

que se encuentran en la cúpula, pared anterior, cuello y uretra prostática,[9] sobre todo si existe una trabeculación vesical importante.

En los últimos años se han buscado marcadores urinarios que mejoren el seguimiento de los pacientes con carcinoma vesical superficial. Se intenta, por un lado, mejorar la fiabilidad de las citologías urinarias, introduciendo técnicas de estudio con inmunofluorescencia (Inmunocyt) o hibridación in situ (FISH),[4] que están pendientes de evaluación. Por otro lado, se están investigando biomarcadores a partir del análisis de proteínas tumorales, entre los que destacan el BTA (bladder tumor antigen), test de proteína de matriz nuclear urinaria (NMP-22), prueba de la telomerasa, test de productos de degradación del fibrinógeno (PDF), DD23 y el test del ácido hialurónico-hialuronidasa.[10] El test de BTA original medía un complejo de membrana basal degradado que se encontró en pacientes con cáncer de vejiga, y que no fue bien definido inicialmente. Se practicaba un test de aglutinación en látex empleando IgG humana, que requería una experiencia mínima y podía realizarse inmediatamente después de la emisión de orina, por lo que alcanzó popularidad rápidamente. La sensibilidad fue significativamente mejor que la de la citología, salvo para el Tis, con una especificidad similar.[11-13] El test de BTA-Stat ha intentado optimizar el BTA original, mediante un procedimiento de inmunocromatografía en un solo paso, que se lee a los 5 minutos de la emisión de orina, apareciendo una línea visible en la zona del test cuando el BTA se encuentra en la orina. Su sensibilidad es superior a la de la citología urinaria, con un valor global del 58%, si bien disminuye de forma importante en los grados tumorales bajos (35%), lo cual dificulta que pueda sustituir a la cistocopia. La especificidad es alta, pero se demostró que disminuía en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (88%), litiasis (50%), condiciones inflamatorias (76%) y manipulaciones del tracto urinario inferior (33%).[10] El BTA-TRAK (TRAK; Bard Diagnostic Sciences) es un inmunoenzimoanálisis que proporciona un valor cuantitativo del BTA urinario mediante un formato sandwich que emplea 2 anticuerpos monoclonales diferentes. Diversos estudios con curvas ROC en pacientes sanos y con tumor vesical ha permitido conocer un valor de corte en 14 U/ml, considerándose normal un rango de BTA-TRAK urinario de 0-14 U/ml.[14,15] Con este valor de corte, se ha demostrado una sensibilidad más alta que con BTA- Stat para los grados bajos de carcinoma vesical superficial.[15] Se trata de una prueba reproducible y barata, en nuestra experiencia, que puede realizarse fácilmente, pues no precisa una preparación de la orina previa a su procesado ni una metodología compleja. Dada nuestra experiencia previa con esta prueba,[16] decidimos incluirlo en el protocolo de seguimiento de nuestros pacientes con carcinoma superficial de vejiga para analizar su fiabilidad en una serie propia.

Se ha encontrado una sensibilidad del 62%, menor a la encontrada en nuestro estudio preliminar (72.7%) y a la de otros estudios publicados hasta el momento, que se sitúa en unos valores del 68 al 77.5%.[14-17] Existieron diferencias significativas en el valor medio de BTA-TRAK urinario entre los pacientes con tumor y los que no lo tenían. Igualmente, se encontraron diferencias en la media de BTA-TRAK entre los pacientes con tumores sólidos, en los que fue mayor, y aquellos con un patrón papilar.

También fue significativamente mayor cuando había tumores mayores de 3 cm frente a aquellos en los que el tamaño era menor, así como fue mayor cuando aparecieron 3 ó mas tumores frente a los que tenían menos de 3 tumores. El valor medio de BTA-TRAK aumentó con el estadio tumoral significativamente, así como con el grado. Sin embargo, no hemos podido obtener unas conclusiones definitivas, debido a la importante variación y al solapamiento que hubo en todos los grupos entre valores normales y patológicos. Así, en un 50% de casos con 3 ó mas tumores se encontró un valor de BTA-TRAK normal, en el 65% de tumores Ta, en el 37% de tumores T1 e incluso en el 10% de tumores invasivos de la capa muscular de la vejiga.

La sensibilidad del BTA fue del 90% en los tumores de alto riesgo (T1G3-Tis) y en los invasivos de la muscular, pero para los grados I fue del 39%, inferior a la publicada en otros estudios (54-62%),[14,15,17] lo cual puede explicar la menor sensibilidad global del test encontrada en nuestra serie, en la que predominaron los tumores de bajo grado. No obstante, los datos de sensibilidad fueron mejores que los que obtuvimos para las citologías urinarias para cada grado tumoral, salvo para el Tis. El BTA-TRAK permitió detectar 2 tumores del tracto urinario superior, en los que las citologías fueron negativas, si bien presentaron microhematuria.

La especificidad global encontrada en nuestra serie fue del 68.4%. En pacientes sin patología urinaria se ha publicado una especificidad del 97%, pero desciende cuando se asocian alteraciones benignas del tracto urinario (litiasis, infecciones urinarias, HPB,) hasta 50.5-62.5%, según las series.[14,15,17] En nuestra experiencia un factor que produjo un aumento del BTA-TRAK frecuentemente y con valores altos, ocasionalmente, fueron las instilaciones con BCG, encontrando incrementos del test hasta 1 año después de la finalización de los lavados. Las instilaciones con mitomicina C produjeron incrementos menos importantes y menos duraderos, sin embargo, las infecciones agudas, manipulaciones uretrales, litiasis urinaria e incluso la braquiterapia prostático por carcinoma de a glándula, elevaron mucho el BTA- TRAK.

Recientemente, se ha publicado que el BTA-TRAK podría emplearse en la monitorización precoz de las recidivas del carcinoma superficial.[18] Sin embargo, hemos observado que mas de la mitad de las elevaciones del BTA-TRAK encontradas, sin causa tumoral ni benigna aparente se normalizaban en los meses siguientes. No encontramos que tales elevaciones supusieran un diagnóstico precoz de una recidiva todavía indetectable.

Cuando realizamos un análisis de regresión logística, comprobamos cierta ventaja en el diagnóstico de tumor vesical cuando se asociaba BTA-TRAK a la citología (citología + BTA-TRAK) o al sedimento (sedimento + BTA-TRAK), pero que no fue así cuando se combinaron la citología y el sedimento (citología + sedimento + BTA-TRAK), puesto que los datos que aportó el BTA-TRAK ya estaban recogidos en la combinación de citologías y sedimento.

Conclusiones

I. La sensibilidad global del BTA-TRAK es superior a la de la citología y a la del sedimento.
II. La especificidad del BTA-TRAK disminuye en presencia de diversas afecciones no malignas del tracto urinario, destacando las instilaciones con BCG, infecciones urinarias, manipulación uretral, litiasis, braquiterapia prostática, etc.
III. En nuestra experiencia, el incremento de BTA-TRAK en pacientes sin afecciones del tracto urinario y cistoscopia normal, no tiene por qué ser indicativo de una recidiva no detectada.
IV. El BTA-TRAK en orina no aporta información adicional a la de la combinación de citología y sedimento en la detección de recidivas tumorales durante el seguimiento del carcinoma superficial de vejiga.

Síntesis general

Con este trabajo se ha demostrado que la sensibilidad y especificidad del BTA- TRAK son superiores a las de las citologías urinarias.

Por un lado, la sensibilidad no es lo suficientemente alta como para evitar realizar cistoscopias repetidas, finalidad que se busca con la investigación de nuevos marcadores urinarios de cáncer vesical superficial (afectación mucosa).

Por otro, la especificidad desciende cuando se producen agresiones al tracto urinario inferior, relativamente frecuentes durante el seguimiento y tratamiento del carcinoma superficial de vejiga. Esto ha sido realmente llamativo para el tratamiento endovesical con BCG, alcanzando valores muy altos de BTA-TRAK en la orina, que persistieron elevados durante muchos meses. No se puede olvidar tampoco factores como los sondajes, cistoscopias, litiasis, tratamientos endovesicales con quimioterapia.

La importancia de este trabajo reside, desde nuestro punto de vista en varios hechos:

- Se ha realizado en un solo centro con una sistemática de trabajo, procesado de piezas y estudio citológico e histológico comúnes.
- El importante número de casos en los que la determinación se ha realizado, tanto con tumores como sin ellos, bien sanos o con factores que distorsionan la determinación del BTA, como se ha explicado antes.
- La realización de las determinaciones en una serie real, no ideal. Cuando se seleccionan los pacientes para obtener grupos homogéneos puede que no se refleje la realidad del día a día del seguimiento de estos pacientes.
- La realización de un estudio multivariante con las 3 determinaciones que se han realizado en orina: citologías, sedimento y BTA-TRAK. Dado que por sí solo ninguna alcanza la sensibilidad suficiente para evitar las cistoscopias repetidas, decidimos buscar una asociación de parámetros urinarios que aportara la mejor información. Resultó ser la del sedimento urinario y citología convencional, a la que el BTA-TRAK no aportaba ninguna información; tampoco la de BTA-TRAK con cualquiera de los otros dos parámetros o incluso la de los 3 mejoró a la anteriormente citada.

Una reciente investigación que compara BTA-TRAK con UBC (fragmentos de citoqueratina 8) arrojó resultados similares a los de nuestro trabajo. La conclusión fue que la cistoscopia no puede ser evitada, y con la adición de citología constituye la mejor asociación en el seguimiento de tumores vesicales superficiales.[19]

Dr. Jesús María Fernández Gómez

Copyright © SIIC, 2003.

2 - Actualización sobre el Carcinoma de Pene

Dr. José Antonio Portillo Martín
Columnista Experto

Función que desempeña: Médico Adjunto Especialista en Urología y Andrología, Hospital Valdecilla de Santander. Profesor Asociado de Cirugía, Facultad de Medicina de Santander, España.

Otro trabajo de su autoría: «Resultados de la cirugía abierta en el síndrome de la unión pieloureteral», *Archivos Españoles de Urología* 52(5):429-434, 1999.

Introducción

A finales de 1994 realizamos una revisión en nuestro hospital de los carcinomas (Ca) de pene tratados, siendo nuestra casuística de 42 casos registrados a lo largo de 17 años.[18] Al publicar nuestros datos, hicimos una revisión crítica de los artículos más interesantes acerca de esta patología tumoral tan poco frecuente.

Desde el comienzo de 1995 hasta la actualidad, hemos recogido y tratado en nuestro hospital 16 nuevos casos, por lo que, está claro, no hay que bajar la guardia y seguir debatiendo los aspectos más polémicos de este tumor.

En este mismo período se publicaron, al menos, unos 220 artículos que hemos podido recoger en el MEDLINE, de los cuales hemos seleccionado 26 para que nos ayuden en la discusión de los puntos más controvertidos. A continuación vamos a referirnos a algunos de ellos.

Acerca de la circuncisión

En la mayoría de las experiencias de los diversos autores, casi siempre hemos podido leer la alta proporción de pacientes no circuncidados o con fimosis,

que han desarrollado Ca de pene, en clara oposición con aquellos circuncidados, sobre todo en el período neonatal, en los que la incidencia es casi excepcional.

Sin embargo, ya en 1971 podíamos leer que la American Academy of Pediatrics (AAP) decía que «no existe indicación médica para la circuncisión de rutina en el período neonatal». Con el devenir de los años, este criterio fue cambiando y, en 1988, la misma AAP sentencia que «la circuncisión neonatal tiene potenciales beneficios médicos». Hoy en día la circuncisión neonatal sigue siendo una de las controversias pediátricas más intensas.

Como datos objetivos tenemos que, en EE.UU., desde 1930 a 1996 hay registrados 60.000 casos de Ca de pene, sólo 10 en pacientes circuncidados (en total tasa de 2.2 x 100.000). En Dinamarca y Japón (no circuncisión de rutina) 1.1 x 100.000 y 0.3 x 100.000 respectivamente. En países subdesarrollados es del 3-6 x 100.000.

Los autores a favor de la circuncisión alegan que la presencia del prepucio puede aumentar, de manera significativa, la fimosis, parafimosis, balanopostitis, infecciones urinarias y de transmisión sexual, así como el Ca de pene.[24]

Schoen afirma que la incidencia de infecciones urinarias en los no circuncidados es 10-12 veces mayor respecto de los no operados. Se ha demostrado la presencia de E. coli en la mucosa del prepucio que emigraría a la uretra. Incluso se afirma que puede producir daño renal en el primer año de vida.[20] En cuanto a las enfermedades de transmisión sexual, los datos parecen más contradictorios. No obstante, parece que las infecciones por VIH son más frecuentes en los no circuncidados.

En Bangladesh, Indonesia y Filipinas, donde se practica la circuncisión de rutina en recién nacidos, la incidencia de VIH es mucho menor.

Otros autores, como Hitchcock, en respuesta a Schoen,[20] y Van Howe[26] no están en absoluto de acuerdo con estas teorías.

Refieren que la circuncisión no es inocua ya que puede producir dolor, infección local y sangrado. Argumentan que, en muchos casos, una buena higiene puede sustituir la circuncisión profiláctica. Contra la teoría de que el esmegma retenido puede ocasionar Ca de pene, Van Howe ironiza señalando que implicaría al esmegma como la única secreción fisiológica del cuerpo humano que sería carcinogenética. ¿Cómo se explicaría que la mujer, que produce muchísima más secreción, no desarrolle tumores de vulva o clítoris, que como se sabe son excepcionales? Por último, mientras que en EE.UU. la circuncisión es casi rutinaria y se practica en 1.4 millones de recién nacidos al año, en Europa es rara. Otro dato para la polémica es que, se cree, un millón de adultos americanos circuncidados pagarían una buena factura por la reconstrucción prepucial, si ello fuera técnicamente posible.

Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, *abstract, full text,* aprobación y patrocinio.

Acerca de la etiopatogénia

En los últimos años se han descrito más de 77 tipos del Papilomavirus humano (HPV), estando hasta en un 20-55% relacionado con el Ca de pene. Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha visto una íntima relación entre los tipos 6, 11 y 42 y las lesiones benignas proliferativas. Y entre los tipos 16, 18, 31 y 33 con las lesiones tumorales malignas.[1,4,7,9] No obstante, esto no se cumple siempre, ya que se ha descrito un caso de Ca verrucoso en relación con la presencia del tipo 11.[5] Y, asimismo, un caso de carcinoma de pene y el tipo 6.[25] El tipo más frecuentemente hallado es el 16. El HPV tipo 18, aunque menos común, tiene mayor potencial para producir hiperproliferación del tejido epitelial escamoso. Además, este tipo 18 se asocia con Ca de cérvix más agresivos.

También se ha descrito la presencia de HPV tipo 16 y carcinoma anal. Por medio de la técnica de hibridación del DNA, se descubrió el HPV 16 en la mayoría de las células neoplásicas de este tumor[7].

En el Ca basaloide de pene, considerado una variedad del Ca escamoso, también se ha encontrado el HPV 16.

Debido a la ya conocida relación del Ca genital femenino con algunas variedades del HPV, no hay que descartar un mismo origen entre ambos tumores y, por lo tanto, tener también en cuenta la transmisión sexual de la enfermedad, aunque está claro que no explica, ni mucho menos, todos los casos. Se conoce el dato de que las parejas sexuales de los pacientes afectados de Ca de pene tienen tres veces más riesgo de padecer neo de cérvix.

Acerca de la clasificación

La mayoría de los autores empleamos la Clasificación de Jackson por todos conocida desde 1966. También se suele emplear la de la TNM con sus diversas modificaciones (1987, 1992, 1997).

Sin embargo, la de Jackson ha sido criticada debido a que con su excesiva sencillez no contempla ni la profundidad de invasión ni el grado de diferenciación.[23] Mc Dougal,[14] en 1995, describe una interesante clasificación en la que combina precisamente las dos características que le faltaban a la de Jackson, y que es la siguiente:

- **Ta**: grado I, no invasivo.
- **T1**: Grados I o II, invasivo de la dermis.
- **T2**: Invasión de cuerpo cavernoso o esponjoso.
- **T3**: Invasión de uretra.
- **T4**: Cualquier Grado III.

Con esta clasificación se consigue tener una idea más aproximada de la agresividad del tumor. Esto es muy importante a la hora de planear la estrategia terapéutica de los ganglios inguinales.

Parece que, de esta forma, se cometen menos errores si se emplea la política de no linfadenectomía en los estadios Ta y T1.[8] Otros autores han estudiado, por medio de la citometría de flujo, el ADN del carcinoma de pene con el objeto de correlacionar las alteraciones de la ploidia con el pronóstico y, sobre esta base, realizar una nueva

clasificación histológica del tumor. Hall[3] estudió el DNA en 46 casos sin encontrar diferencias significativas entre tumores diploides y no diploides en relación con la presencia de ganglios positivos y, por lo tanto, con el pronóstico.

En cuanto al aspecto macroscópico del tumor, algunos autores, como Villavicencio,[27] siguen las directrices de Cubilla y clasifican el tumor según su crecimiento de tipo verrucoso, de tipo superficial o crecimiento vertical. Esta forma de clasificar el tumor, ayuda a la hora de planear cirugía agresiva ganglionar o no. Según su experiencia, Villavicencio observa que el análisis de la pieza del tumor sólo coincide en el 57% con la clasificación de Jackson y en el 52% con la TNM, lo que justificaría buscar otras alternativas a la hora de clasificar el Ca de pene.

Acerca del diagnóstico

El diagnóstico del tumor de pene tiene su talón de Aquiles en el momento de averiguar si existe o no afectación ganglionar. Lo más exacto para conocer su situación es realizar linfadenectomía.

Pero esta operación tiene una alta morbilidad no justificada en cerca del 80% de los pacientes en los que no se palpan adenopatías.

Todos los autores implicados en el tratamiento de este tumor hemos empleado con desigual fortuna otras alternativas diagnósticas como la biopsia del ganglio centinela, la punción por aspiración con aguja fina (PAAF), linfografía pedia, TAC, RMN, etc. Quizá lo más llamativo de lo publicado sea la disparidad de los resultados, es decir, la nula reproducibilidad de las técnicas, dependiendo de quién las utilice.

Como aporte reciente, es interesante lo publicado por Senthil.[21] Compara la PAAF, la biopsia del ganglio centinela y la biopsia del llamado ganglio medial, siendo este último el ganglio inguinal superficial de la cadena horizontal, lateral al tubérculo del pubis, fácil de palpar. Combinadas estas técnicas en 28 pacientes (56 ingles), llega a la conclusión de que la PAAF sólo es útil cuando los ganglios son palpables. La biopsia del ganglio medial, combinada con la del ganglio centinela, cuando la del ganglio medial es negativa, tiene una rentabilidad lo suficientemente alta en sus manos como para justificar su utilización.

Aunque la biopsia del ganglio centinela ha sido en general de poca rentabilidad, otros autores, entre ellos Morton[15], en otra patología como el melanoma, obtienen muy buenos resultados con la opacificación preoperatoria de los ganglios inguinales mediante la inyección perilesional del radioisótopo, con una tasa de falsos negativos del 1%.

Acerca del tratamiento

Respecto de la lesión primaria peneana, existe poca controversia acerca del carácter básicamente quirúrgico del tratamiento, que debe ser lo más económico posible para respetar al máximo todo lo que se pueda de pene, sin olvidar los 2 cm de seguridad de tejido sano. Otras técnicas, como la de Mohs o el láser, deben ser aplicadas cuando así estén indicadas por el tamaño de la lesión.

El uso de la radioterapia en estas lesiones primarias no está muy extendido. Sarin,[19] en el Royal Marsden Hospital, la aplica en 59 casos, y la braquiterapia con iridio en otros 13. La complicación más frecuente es la estenosis de uretra y una necrosis de pene. A los 10 años, la recidiva local es del 45%. Soria[22] aplica braquiterapia en 72 casos refiriendo conservación del pene en el 68% de ellos y una tasa muy aceptable de erección y función sexual.

En presencia de lesiones Ta y T1 de Mc Dougal parece unánime la postura de no hacer linfadenectomía inguinal. También existe unidad de criterio acerca de la presencia de ganglios positivos tras el tratamiento antibiótico, quirúrgicamente resecables. La cirugía debe realizarse para extirpar los ganglios superficiales y profundos, en lo posible bilateralmente debido a las conexiones anatómicas existentes entre ambos lados. Y continuar con la linfadenectomía ilíaca.

Hay que tener en cuenta que la linfadenectomía inguinal en el Ca de pene puede ser curativa y no meramente diagnóstica. Y tampoco es lo mismo tener afectados uno o diez ganglios. En un artículo muy interesante Srinivas[23] comprueba que los que tienen sólo un ganglio positivo presentan una supervivencia, a los 5 años, del 82%. Pero si tienen de 2 a 6, baja al 54%. Si los ganglios son bilaterales, 12%.

Hay que insistir en que el Ca de pene es, sobre todo, una enfermedad locorregional con baja incidencia de metástasis (1-10 %), sobre todo a pulmón y huesos.

El verdadero dilema se plantea en la realización de linfadenectomía en los casos en que no se palpen ganglios pero se trate de estadios T2 o mayor de Mc Dougal. A lo largo de lo publicado en los últimos años se confirma, una vez más, que los factores pronósticos negativos son la invasión de cuerpos cavernosos, esponjosos, la infiltración linfática y vascular, el tumor mayor de 4 cm, todos ellos predictores de ganglios positivos.[2,3,6,11,17] Si no se realiza linfadenectomía estamos asumiendo que un 20% de pacientes desarrollarán ganglios positivos. Es conocido el hecho de que muchos de estos pacientes no suelen acudir a las revisiones. Y también existe consenso en que la linfadenectomía tardía tiene mucho peor pronóstico que la precoz, además de mayor morbilidad.

Si se realiza linfadenectomía, probablemente estemos sobretratando al 80% que serán negativos, a costa de una intervención de morbilidad no despreciable (linforrea, necrosis cutánea, edemas, infecciones). Son ampliamente conocidas las técnicas modificadas-económicas de cirugía linfática inguinal que buscan obtener el mismo resultado, con una menor morbilidad [13,16]. Sin embargo Lopes [12], practicando la técnica modificada de Catalona en 13 casos, encuentra 2 que fueron negativos recidivaron, por lo que no da credibilidad a esta técnica. En parte lo explica por el hecho de que los ganglios retrocrurales pueden afectarse sin pasar por los ganglios inguinales superficiales. Esto también podría explicar la inutilidad, en la mayoría de los casos, de la biopsia del ganglio centinela de Cabanas.

A pesar de todas las consideraciones parece existir una tendencia, bastante acentuada en los últimos 5 años, a realizar linfadenectomías profilácticas en estadios invasivos y/o tumores Grado III, con ganglios no palpables.

El papel de la radioterapia en estadios avanzados

parece ser solamente paliativo, sin poder controlar la enfermedad. Y la quimioterapia se ha empleado como adyuvante, alargando mínimamente la supervivencia.[6,17]

Acerca de la calidad de vida

Este aspecto se estudia poco en estos pacientes, a pesar de la mutilación que se practica en la mayoría de los casos.

A este respecto tienen gran valor los datos aportados por Levi [10], aunque sólo sean 14 casos de penectomía parcial. Se estudian tres aspectos: integración social, estado emocional y sexualidad.

No se observan cambios en lo que se refiere a los dos primeros, quedando claro que el apoyo familiar es fundamental. Quizás lo más sorprendente sea que el 64% estaba razonablemente satisfecho de su vida sexual.

Soria[11] también hace mención a la aceptable vida sexual de los pacientes tratados con braquiterapia.

Dr. José Antonio Portillo Martín

Copyright © SIIC, 2003.

3 - Tratamiento del Dolor por Metástasis Óseas con Radiofármacos

Dr. Knut Liepe *
Columnista Experto

Función que desempeña: Especialista en Medicina Nuclear, Departamento de Medicina Nuclear, University Hospital Dresden, Dresden, Alemania.

Otro trabajo de su autoría: Kropp J, Stein A, Hackert I y col. «Accuracy of the intra-operative radioguided localization of the sentinel lymph node (SLN) 24 hours after lymphoscintigraphy in patients with malignant melanoma», *Nuklearmedizin* 40(3):86-90, Jun 2001.

* En colaboración con los doctores Reiner Hliscs, Roswitha Runge, Joachim Kropp y Furn F (Russ) Knapp Jr.

Introducción

El cáncer prostático es una enfermedad maligna frecuente en hombres de más de 50 años. Los estudios por autopsia han demostrado que entre el 65% y el 85% de los pacientes con cáncer prostático en estadios avanzados tienen metástasis óseas.[1] El dolor por metástasis óseas es un problema serio para la calidad de vida y requiere un tratamiento eficaz. La radioterapia con rayo externo es adecuada para el tratamiento de metástasis óseas únicas bien definidas.

Aunque la radiación de medio cuerpo puede ser útil en pacientes con recurrencias difusas o rápidas del dolor, esta terapia se acompaña de efectos colaterales serios. La terapia sistémica con radionúclidos emisores beta parece ser una mejor estrategia para la eliminación o alivio del dolor por metástasis múltiples. Entre los radiofármacos utilizados para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas se incluyen $^{89}SrCl_3$, $Na2H^{32}PO_4$, ^{131}I-BDP_3, ^{90}Y, ^{186}Re-HEDP y ^{153}Sm-EDTMP.[2-7] Más recientemente se ha informado que el $^{85}SrCl_3$, ^{117m}Sn-DTPA, ^{188}Re-HEDP y el ^{188}Re-DMSA son eficaces para aliviar el dolor.[8-11]

Actualmente, el ^{89}Sr y el ^{186}Re-HEDP son los radiofármacos más utilizados en Europa con este propósito. El ^{89}Sr, un análogo del calcio, es un emisor beta puro con una energía máxima de 1.49 MeV y una vida media física de 50.5 días. El estroncio reemplaza al calcio en la matriz inorgánica del hueso y se acumula en forma proporcional a la formación de hueso. El ^{186}Re es un emisor beta con una energía máxima de 1.07 MeV y una emisión gamma de 137 keV. Su vida media física es de 89.3 horas. El renio es complejado con hidroxietiliden difosfonato (HEDP), el cual se localiza en el hueso por la formación de puentes en la hidroxiapatita. Por su parte, el ^{188}Re-HEDP es un radionúclido nuevo en el área terapéutica, con una vida media física de 16.9 horas, una energía beta máxima de 2.1 MeV y un 15% de componente gamma de 155 keV. Por ser un productor del generador $^{188}W/^{188}Re$, tiene una relación costo-beneficio favorable y es una herramienta conveniente para el uso clínico. La corta vida media del ^{188}Re-HEDP permite aplicar dosis de mayor actividad que la utilizada con radion{uclidos de mayor vida media.[9]

Métodos

En este estudio se evaluó la influencia del ^{89}Sr, ^{186}Re-HEDP y ^{188}Re-HEDP sobre el alivio del dolor (medido con escala visual analógica [EVA] de 5 segmentos: 0% = sin dolor, 25% = dolor leve, 50% = moderado, 75% = grave, 100% = insoportable), la reducción de la dosis de analgésicos, y los cambios en la calidad de vida (índice de desempeño de Karnofsky [IK]). Antes del tratamiento y a las 4, 8 y 12 semanas postratamiento se realizaron entrevistas con un cuestionario estándar. En los pacientes tratados con ^{188}Re-HEDP la entrevista se realizó también en las semanas 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 10 postratamiento. Se consideró que el alivio del dolor era significativo cuando la reducción del índice de dolor era de al menos un 25% sin variación o reducción en el uso de analgésicos.

Entre las semanas 6 y 12 se tomaron semanalmente muestras de sangre para evaluar mediante estudios hematológicos el deterioro de la función de la médula ósea. Los criterios de inclusión en el estudio fueron una imagen positiva por ^{99m}Tc-HMDP que mostrara al menos 3 metástasis, dolor óseo refractario a toda otra terapia

Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia bibliografía completa, *abstract, full text*, aprobación, patrocinio y reconocimientos.

analgésica y función suficiente de la médula ósea con recuento plaquetario de al menos 105/µl, recuento leucocitario igual o mayor a 3.0 x 103/µl y hemoglobina de al menos 6.0 mmol/l. La quimioterapia y el tratamiento con bisfosfonatos fueron interrumpidos 6 semanas antes de la inyección del radiofármaco. No se incluyeron en el estudios pacientes con dolor por fracturas óseas patológicas, compresión de la médula espinal, columna vertebral inestable, tumores de tejidos blandos que comprimieran los nervios, o cuya expectativa de vida no superara los 4 meses. Se trataron en total 49 pacientes de entre 45 y 87 años (media 61 años) con metástasis óseas diseminadas a partir de una cáncer prostático. Se utilizó ^{188}Re-HEDP (3 034 ± 402 MBq) en 24 casos, ^{186}Re-HEDP (1 366 ± 156 MBq) en 12 casos y ^{89}Sr (151 ± 18 MBq) en 13 casos. Para la terapia con ^{186}Re-HEDP y ^{188}Re-HEDP los pacientes fueron hospitalizados por 2 días debido a las normas sobre protección radiactiva vigentes en Alemania. La terapia con ^{89}Sr se realizó en consultorios externos. Los participantes fueron sometidos a imagenología con ^{99m}Tc-HMDP dentro de las 5 semanas previas al estudio y también a las 3 semanas postratamiento para evaluar posibles reducciones en la masa de las metástasis óseas. En cumplimiento con la declaración de Helsinki, todos los pacientes fueron exhaustivamente informados acerca del estudio y los posibles efectos secundarios, y proveyeron consentimiento escrito. El comité local de ética aprobó el estudio. El ^{188}Re-HEDP fue obtenido a partir de un generador ^{188}W/^{188}Re-HEDP basado en alúmina, tal como fue descripto previamente[12]. El ^{89}Sr y el ^{186}Re-HEDP son radiofármacos disponibles comercialmente. La significación de la mejoría en el IK y en la trombocitopenia y la leucopenia fue calculada con una prueba t apareada con un valor alfa de 0.01.

Tabla 1.Comparación del efecto terapéutico en lo que respecta a calidad de vida.

Tratamiento	*Indice de Karnofsky antes del tratamiento*	*Indice de Karnofsky a las 12 semanas postratamiento*
^{188}Re-HEDP (n = 24)	$\overline{x_n}$ = 73 ± 9%	$\overline{x_n}$ = 85 ± 11%
^{186}Re-HEDP (n = 12)	$\overline{x_n}$ = 71 ± 12%	$\overline{x_n}$ = 79 ± 12%
^{89}Sr (n = 13)	$\overline{x_n}$ = 65 ± 10%	$\overline{x_n}$ = 74 ± 10%

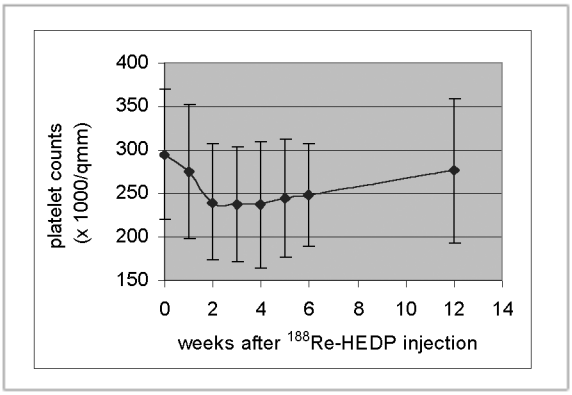

Figura 1. Deterioro de la médula ósea por la terapia con ^{188}Re-HEDP por alrededor de 6 semanas, expresado como declinación del recuento plaquetario en muestras seriadas de sangre.

Resultados

En total, 39 de los 49 pacientes (80%) informaron alivio del dolor. Tal alivio se registró en 20 (83%) de los pacientes tratados con ^{188}Re-HEDP, 9 (75%) de los tratados con ^{186}Re-HEDP y 10 (77%) de los tratados con ^{89}Sr. Ninguno de los enfermos con alivio del dolor requirió un aumento en la dosis de analgésicos. Ocho pacientes (16%) pudieron abandonar por completo el uso de analgésicos y se hallaban libres de dolor (4 tratados con ^{188}Re-HEDP, 2 con ^{186}Re-HEDP y 2 con ^{89}Sr). En promedio, los síntomas dolorosos medidos por EVA pasaron del 50% al 25% al cabo de 12 semanas de tratamiento.

Como se muestra en la tabla 1, al cabo de 12 semanas el IK se incrementó un 12% luego de la terapia con ^{188}Re-HEDP, un 8% luego del ^{186}Re-HEDP y un 9% luego del ^{89}Sr. Sin embargo, la diferencia sólo fue significativa para la terapia con ^{188}Re-HEDP. En cuanto a la toxicidad hematológica, la trombocitopenia limitó la dosis aplicada. El hemograma reveló una recuperación lenta, pero no siempre completa, al cabo de 12 semanas en todos los pacientes. Ningún participante tuvo una reducción del recuento leucocitario por debajo de 3.0 x 103/µl. Sólo 5

Tabla 2. Evolución del recuento plaquetario con el tratamiento (GPt/l = 10/µl).

Tratamiento	*Recuento pretratamiento* $\overline{x_n} \pm \delta$	*Recuento a las 12 semanas postratamiento* $\overline{x_n} \pm \delta$	*Reducción máxima* $\overline{x_n} \pm \delta$	*Reducción máxima en un caso individual*
^{188}Re-HEDP	284 ± 84 GPt/l	248 ± 62 GPt/l	205 ± 62 GPt/l	86 GPt/l
^{186}Re-HEDP	232 ± 109 GPt/l	181 ± 81 GPt/l	140 ± 77 GPt/l	94 GPt/l
^{89}Sr	152 ± 48 GPt/l	115 ± 61 GPt/l	106 ± 67 GPt/l	72 GPt/l

Figura 2. Imagen de ^{99m}Tc de un hombre de 59 años con cáncer prostático, 5 semanas antes de iniciarse el tratamiento con ^{186}Re-HEDP (metástasis óseas múltiples en costillas, esternón, columna vertebral, pelvis, hombros y fémures).

Figura 3. Imagen de ^{99m}Tc del mismo paciente un año después de la terapia con ^{186}Re-HEDP (reducción del número de metástasis óseas en costillas, columna, pelvis, hombros y fémures e incremento en el esternón).

enfermos sufrieron una reducción del recuento plaquetario por debajo de 105/µl (trombocitopenia grado 1 o grado 2 según la OMS.[13] Tal grado de reducción se registró en 3 pacientes tratados con ^{89}Sr, uno tratado con ^{188}Re-HEDP (figura 1) y uno tratado con ^{186}Re-HEDP.

El nadir del recuento plaquetario se registró a las 2.9 ± 0.7 semanas del tratamiento con ^{188}Re-HEDP, a las 3.6 ± 1.0 semanas de la terapia con ^{186}Re-HEDP y a las 4.4 ± 1.0 semanas del tratamiento con ^{89}Sr (tabla 2).

Las diferencias máximas entre los recuentos plaquetarios antes y después de la terapia no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.021$ y $p = 0.094$). Las imágenes óseas con ^{99m}Tc-HMDP no mostraron reducciones obvias de las metástasis óseas al cabo de 12 semanas de tratamiento en comparación con las imágenes obtenidas antes de la terapia. Sin embargo, un paciente tratado con ^{186}Re-HEDP tuvo una disminución en el número de metástasis un año después del tratamiento (figuras 2 y 3). El paciente relató un alivio significativo del dolor e interrumpió el consumo de analgésicos 5 semanas después del tratamiento. El IK aumentó de 63% a 75% en 12 semanas. Durante un seguimiento de aproximadamente 2 años el paciente se hallaba libre de dolor.

Discusión

Existen muchos informes acerca de los efectos terapéuticos de distintos radiofármacos sobre el hueso, con alivio del dolor en el 70% al 85% de los casos.[7,10,14-18] Los informes son escasos sólo en el caso del ^{188}Re-HEDP. Nuestros datos muestran que el ^{188}Re-HEDP, el ^{186}Re-HEDP y el ^{89}Sr tienen una tasa de respuesta comparable que promedia el 80%. Se ha descripto un alivio total del dolor en el 18% al 26% de los pacientes tratados con ^{186}Re-HEDP o ^{89}Sr[18,19]. En este estudio se observó una tasa levemente inferior de ausencia de dolor (16%). Por ser un producto de generador, existe buena disponibilidad de ^{188}Re-HEDP, lo cual permite la marcación in situ de manera similar a lo que ocurre con el generador de ^{99m}Tc. En un estudio con dosis incrementales de ^{188}Re-HEDP [10] se observó una tasa de respuesta del 60% con dosis de entre 1 300 y 4 000 MBq y del 66% con una dosis de 3 300 MBq, pero el número de pacientes por grupo de tratamiento era reducido. En 24 enfermos bajo tratamiento con ^{188}Re-HEDP nosotros observamos una tasa de respuesta mayor (83%). En cuanto al IK, sólo los pacientes tratados con ^{188}Re-HEDP tuvieron un aumento estadísticamente significativo de este índice. La trombocitopenia constituyó el efecto tóxico limitante, mientras que la leucopenia tuvo un papel menor[19]. No se observaron efectos secundarios graves relacionados con la toxicidad de la médula ósea, ningún paciente tuvo una disminución de plaquetas a menos de 50000/µl, y sólo uno tuvo menos de 75000/µl. Se ha descripto una declinación reversible en el recuento plaquetario total, con un nadir típicamente entre la cuarta y la sexta semana[19]. En nuestro estudio el nadir se registró entre la segunda y la sexta semana, con una nadir más temprano para el ^{188}Re-HEDP (con una vida media más breve) y un nadir más tardío para el ^{89}Sr (con una vida media más prolongada). Esta diferencia tampoco tuvo significación estadística ($p = 0.083$ a 0.142). En la literatura se han descripto solamente casos individuales de reducción de las metástasis óseas luego del tratamiento con radionúclidos [15,20]. En nuestro estudio un paciente tratado con ^{186}Re-HEDP tuvo una disminución de metástasis óseas en las imágenes postratamiento obtenidas al cabo de 1 año. La razón de esta reducción puede ser un efecto sinérgico entre las terapias con hormona y con radionúclido. No obstante, estos son sólo casos individuales y el objetivo básico del tratamiento es paliativo.

Conclusión

Todos los radiofármacos evaluados fueron eficaces para aliviar el dolor, sin inducir efectos colaterales serios. El IK luego de la terapia con ^{188}Re-HEDP fue estadísticamente superior al alcanzado con los otros radiofármacos.

Dr. Knut Liepe

Copyright © SIIC, 2003.

Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia bibliografía completa, *abstract, full text*, y aprobación.