



Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Urología

Volumen 3, Número 3, Marzo 2007

Resúmenes SIIC

● ANALIZAN NIVELES DE ANTIGENO PROSTATICO Y SUPERVIVENCIA EN CANCER DE PROSTATA

Bruselas, Bélgica

Para evaluar los efectos terapéuticos de la medicación, en los pacientes con cáncer de próstata suelen determinarse las modificaciones de los niveles del antígeno prostático específico en reemplazo de la supervivencia, que es el objetivo final del tratamiento. Sin embargo, hasta el presente, este marcador biológico no es un criterio indirecto de valoración debidamente validado.

European Journal of Cancer 42(10): 1344-1350, Jul 2006

Autores:

Collette L, Burzykowski T, Schröder FH

Institución/es participante/s en la investigación:

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Data Center

Título original:

Prostate-Specific Antigen (PSA) Alone is not an Appropriate Surrogate Marker of Long-Term Therapeutic Benefit in Prostate Cancer Trials

Título en castellano:

El Antígeno Prostático Específico (APE) Solo no es un Marcador Indirecto Apropiado que Signifique un Beneficio Terapéutico a Largo Plazo en Ensayos sobre Cáncer de Próstata

Introducción

Los ensayos clínicos de fase III referidos al cáncer que evalúan los beneficios clínicos de nuevas opciones terapéuticas con frecuencia requieren grandes muestras de pacientes y seguimiento prolongado. Recientes avances en la comprensión de los mecanismos biológicos de la evolución de las enfermedades resultaron en la aparición de nuevos agentes potencialmente efectivos. Existe también una creciente presión pública para que se apruebe lo antes posible la comercialización de nuevas drogas, en particular para las afecciones potencialmente mortales, como el cáncer. Por estas razones, hay urgente necesidad de encontrar los mecanismos para acortar el tiempo de los ensayos clínicos oncológicos. La duración de los ensayos de fase III es la consecuencia de que los criterios de valoración clínicos son de largo plazo (progresión clínica, supervivencia). Por lo tanto, parece una solución interesante el reemplazo de ese criterio de valoración "verdadero" por otro "indirecto" que pudiera medirse antes de modo más conveniente o más frecuente, pero que reflejara adecuadamente cuáles serían los beneficios de un nuevo tratamiento al final del estudio.

En lo referido al cáncer de próstata (CP), el antígeno prostático específico (APE) ha sido probablemente el marcador biológico más investigado, ya sea como factor pronóstico o como

potencial criterio de valoración indirecto a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad. Es un error conceptual común considerar que los factores pronósticos establecidos necesariamente son criterios de valoración indirectos válidos. Un factor pronóstico es un resultado intermedio que se correlaciona con el resultado clínico verdadero (RCV) para el caso de un paciente en particular. Su conocimiento puede ser útil para la evaluación diagnóstica o pronóstica de un paciente individual. A los efectos de que un factor pronóstico sea un criterio de valoración indirecto (CVI) se requiere que "el efecto de un tratamiento sobre el CVI sea probablemente predictivo de un beneficio clínico". En otras palabras, un marcador biológico sería un buen sustituto del RCV, si el efecto del ensayo que use el CVI puede emplearse para inferir el resultado si el RCV se observó y utilizó como criterio final de valoración y lo fue con la precisión suficiente. Para demostrar su condición de sustituto, debe haber una fuerte asociación entre los efectos del tratamiento sobre el CVI y sobre el RCV, lo cual debe establecerse mediante grupos de pacientes tratados con la nueva intervención *versus* la intervención estándar.

En forma esquemática, se puede plantear la siguiente situación A): el nivel de APE luego del tratamiento (CVI) es pronóstico de riesgo de mortalidad (RCV). En un sistema de coordenadas, se coloca RCV, que en este caso significa riesgo de muerte en el eje de ordenadas, y CVI en las abscisas, que en este caso es el nivel de APE. Los datos correspondientes al APE de los pacientes tratados se vuelcan en el sistema de coordenadas, y se lo hace para los grupos tratados con uno y otro esquema. En el ejemplo que muestran los autores, los puntos que representan los niveles de APE dibujan en conjunto óvalos cuyos respectivos ejes son oblicuos, pero los puntos medios de esos ejes se encuentran en la misma horizontal, paralelamente a la línea de las abscisas. Para ellos, precisamente por ser una línea horizontal, el CVI no es realmente un sustituto. B) El nivel de APE luego del tratamiento es débilmente pronóstico de riesgo de mortalidad, pero es un fuerte sustituto de la diferencia de tratamiento sobre el riesgo de mortalidad. Los datos correspondientes al APE de los pacientes tratados se vuelcan en otro sistema de coordenadas, esto se hace para los grupos tratados con 2 esquemas distintos. Sin embargo, en este ejemplo, los puntos que representan los niveles de APE si bien conforman un óvalo, éste es mucho más cercano a un círculo y el eje es mucho más horizontal que en el ejemplo A. La línea que une los promedios, es decir los puntos medios de los ejes horizontales de los óvalos, no es ya horizontal como en el ejemplo A sino diagonal. De este modo, las diferencias entre los promedios correspondientes a ambos grupos se correlacionan con la diferencia en los promedios de riesgo de muerte. Para ilustrar lo precedente, los autores tomaron un estudio de publicación reciente, cuya finalidad fue comparar un esquema semanal y de 3 semanas de docetaxel más prednisona, con el esquema integrado por mitoxantrona y prednisona. Ambos se prescribieron para tratar CP refractario a las hormonas (CPRH). En ese estudio, los pacientes que lograron una respuesta en los niveles de APE tuvieron una reducción de 60% del riesgo de mortalidad en comparación con quienes no respondieron. La reducción del APE al 50% o más del valor basal, que fue definida como respuesta del APE, fue un fuerte factor pronóstico de supervivencia. Ahora, si se considera la respuesta al APE como RCV y CVI para supervivencia global, se observa que la rama correspondiente a docetaxel semanal resultó en una tasa de respuestas del 48%, significativamente diferente del 32% obtenido con la rama estándar de mitoxantrona + prednisona. Sin embargo, la supervivencia media con docetaxel semanal fue de 17.4 meses, que no difirió en forma estadísticamente significativa de los 16.5 meses de supervivencia media lograda con el tratamiento estándar. Por lo tanto, en este estudio, la respuesta del APE, a pesar de ser de fuerte valor pronóstico para la supervivencia para el nivel de un paciente como individuo, no parece haber sido confiable como CVI para la supervivencia cuando se compara el docetaxel en régimen semanal con la mitoxantrona + prednisona.

Para demostrar la condición de CVI sobre la base de datos provenientes de un solo ensayo se suelen emplear los criterios de Prentice. Ellos requieren que existan 4 condiciones verdaderas para demostrar la validez de un CVI (en este caso el APE) como reemplazante de un RCV (en este caso la supervivencia):

- Debe haber un efecto terapéuticamente significativo sobre el APE en el análisis univariado.
- Debe haber un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia en el análisis univariado.
- El APE debe ser un factor pronóstico estadísticamente significativo para la supervivencia en el análisis univariado.
- El efecto terapéutico sobre la supervivencia debe evanescerse completamente en un modelo de

supervivencia tanto con el RCV como con el APE como variables explicativas en el análisis multivariado.

A pesar de ser empleado con frecuencia, esos criterios no son la herramienta adecuada para comprobar la validez de un CVI. No pretenden verificar la calidad de predicción del beneficio clínico. La segunda condición limita la aplicabilidad de los criterios a ensayos que demostraron un efecto terapéutico estadísticamente significativo sobre el RCV, condición que es raramente cumplida en ensayos clínicos de CP. La cuarta condición es imposible de verificar en la práctica, ya que equivale a "probar una hipótesis nula", por ejemplo, mostrar que el efecto es realmente 0. Usualmente, se verifica cuando se requiere que una prueba estadística demuestre que un efecto terapéutico sea estadísticamente no significativo en un modelo ajustado por el CVI.

Más recientemente se ha propuesto una nueva metodología denominada validación metaanalítica. Si se emplean datos de varios ensayos, se crea un modelo que puede predecir la magnitud de un efecto terapéutico sobre el RCV, a partir de la diferencia entre los tratamientos que se observa en el APE, que aquí se comporta como CVI. Ese sustituto es válido si la predicción es suficientemente precisa. Esta nueva metodología pretende verificar si el efecto del tratamiento sobre un CVI tiene una razonable probabilidad de predecir un beneficio clínico. Necesita sin embargo una gran base de datos proveniente de múltiples ensayos clínicos aleatorizados.

A pesar de que la literatura sobre la asociación entre APE y resultados a largo plazo del tratamiento del CP es extensa, hay pocas comunicaciones de estudios de validación de estos objetivos. Los autores se propusieron en este trabajo revisar en forma crítica las pruebas de valoración del APE como objetivo terapéutico: respuesta al APE, tiempo hasta que el APE aumenta, velocidad de progresión del APE, tiempo de duplicación del APE. Los niveles de APE pretenden comportarse como CVI para estimar la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión, para cada etapa del CP.

En CP sin metástasis, un trabajo estudió el tiempo de duplicación del nivel de APE menor de 3 meses como CVI potencial de mortalidad por CP en 2 series no aleatorizadas en que 5 918 pacientes integraban la cohorte de tratamiento quirúrgico y 2 721 la cohorte de radioterapia. Allí se muestra que se cumplieron los criterios de Prentice; sin embargo, la cuarta condición se demostró por la falta de efecto del tratamiento inicial sobre la supervivencia específica por cáncer después del nuevo incremento del APE. La aplicabilidad de los resultados se limita por el hecho de que pocos pacientes tienen en verdad un tiempo de duplicación del APE menor de 3 meses.

En CP con metástasis, los resultados de un estudio aleatorizado en que se asignaron 1 382 pacientes a tratamiento con flutamida o ninguna droga, no mostraron diferencias significativas. Otro estudio realizado en 2 161 pacientes tratados con bicalutamida + castración y, en otra rama, bloqueo de andrógenos con bicalutamida o con flutamida, en que el APE se utilizó como CVI, en el resultado fue poco consistente la asociación del APE como objetivo, con el efecto terapéutico sobre la supervivencia global.

Para el CPRH, la velocidad de progresión del APE puede servir como CVI para la mortalidad específica por CP de pacientes sometidos a tratamiento de rescate hormonal después del fracaso de la prostatectomía radical o la radioterapia.

Discusión

La bibliografía referida a la condición de CVI del APE no logró demostrar satisfactoriamente el valor de ese marcador como CVI en el CP. Como resultado de esta revisión, los autores consideran que el APE hasta el momento no logra reemplazar a la supervivencia como RCV. Los estudios de velocidad del APE y otras medidas dinámicas similares sugieren que ellas son más poderosas que los clásicos cambios del APE en que se emplean umbrales. El tiempo de duplicación del APE y la velocidad se estudiaron sobre todo para verificar los resultados de regímenes quimioterapéuticos contra el CPRH. Sin embargo, está bien documentado que todos los agentes farmacológicos no afectan el APE del mismo modo. Aun así, el marcador puede emplearse para acortar los ensayos de fase III cuando se prueba un tratamiento nuevo, si bien no es específico del tumor. Los estudios pronósticos mostraron que en enfermedad hormonal independiente, solamente el 17% de la variabilidad en la supervivencia es explicable por el APE. Por lo tanto, es improbable que los RCV que se sustenten exclusivamente en ese marcador pueden hacer que sean válidos CVI para resultados clínicos a largo plazo.

Conclusiones

El APE no es un CVI en ninguno de los escenarios de la enfermedad y las condiciones terapéuticas consideradas.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué significado se asigna al nivel sérico del antígeno prostático específico (APE) en relación con el tratamiento de cáncer de próstata?

- A. Si es alto significa buena respuesta.
- B. Si desciende significa enfermedad estable.
- C. Si el nivel se reduce se infiere respuesta adecuada al tratamiento.
- D. Si después de mantenerse bajo aumenta, significa siempre que ya hay metástasis óseas.

Respuesta Correcta

● LA DISFUNCION ERECTIL DEBE CONSIDERARSE UN MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Milán, Italia

La disfunción eréctil debe considerarse un marcador de riesgo cardiovascular en todos los pacientes hasta que el compromiso vascular sistémico se excluya mediante pruebas diagnósticas apropiadas.

European Urology 50(4): 721-731, Oct 2006

Autores:

Montorsi P, Ravagnani PM, Montorsi F

Título original:

Association between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease: Matching the Right Target with the Right Test in the Right Patient

Título en castellano:

Asociación entre la Disfunción Eréctil y la Enfermedad Coronaria: Dar en el Blanco Correcto con la Prueba Correcta en el Paciente Correcto

Introducción

“La disfunción eréctil (DE) es la incapacidad de lograr o de mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria.” Cada vez existen más indicios que avalan que la DE es, en la mayoría de los pacientes, un trastorno vascular. De hecho, los factores de riesgo cardiovascular son comunes en este grupo y la frecuencia de DE aumenta en sujetos con trastornos vasculares, como enfermedad coronaria (EC), diabetes, enfermedad cerebrovascular, hipertensión y

enfermedad vascular periférica. Por lo tanto, agregan los autores, es razonable considerar la DE como una manifestación clínica de enfermedad vascular que compromete la circulación del pene. Si se acepta este concepto, en pacientes con DE estaría indicado sistemáticamente el rastreo de enfermedad vascular.

Asociación entre la circulación coronaria y la del pene: hipótesis del tamaño de la arteria

Recientemente los autores propusieron la teoría del tamaño arterial según la cual la DE y la EC podrían interpretarse como 2 situaciones diferentes de una misma alteración; de hecho, la relación temporal es la esperada: la DE suele anticipar EC y, en general, esta última se acompaña de DE. Según el modelo propuesto, la exposición a determinados factores de riesgo se asocia con disfunción del endotelio, engrosamiento de la íntima y de la media y obstrucción vascular con estenosis. El motivo por el cual aparecen síntomas en un territorio o en otro se relaciona sólo con el tamaño de los vasos comprometidos: las coronarias más amplias son capaces de tolerar una placa de ateroma de mayor tamaño sin que se produzcan síntomas; en cambio, una lesión de la misma magnitud en arterias del pene es suficiente para originar DE.

DE como marcador de EC subclínica: ¿qué pacientes deberían ser estudiados?

Cada vez se acepta más que la DE es una manifestación precoz de un trastorno vascular sistémico y existe consenso en que todos los pacientes con esta alteración deben considerarse en riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, debido a la elevada prevalencia de DE en sujetos de mediana edad, la evaluación cardiológica sistemática en todos los pacientes con DE no parece ser beneficiosa en términos de costo y eficacia. En cambio, una estrategia más apropiada consiste en estimar inicialmente el riesgo relativo y absoluto de cada paciente mediante escalas fácilmente aplicables en la práctica diaria (puntaje Framingham o *European System Coronary Risk Evaluation*). Recientemente se propuso clasificar a los pacientes en 3 categorías de riesgo según la presencia de factores convencionales: los pacientes con bajo riesgo (menos del 10%) deberían ser evaluados nuevamente a los 5 años y, en teoría, no habría contraindicaciones para comenzar el tratamiento de la DE; por el contrario, los pacientes de alto riesgo (más del 20%, con EC franca, diabetes, aterosclerosis extracardíaca o pacientes asintomáticos con más del 20% de riesgo de EC a los 10 años) deberían ser sometidos a pruebas cardiológicas y recibir tratamiento destinado a revertir los factores de riesgo. En ellos, la terapia para la DE debería diferirse hasta que se complete la evaluación cardiológica. Por último, los sujetos con riesgo intermedio (entre el 10% y 20%, aproximadamente el 40% de la población) podrían beneficiarse con pruebas no invasivas que permitan definir la presencia y extensión de la aterosclerosis coronaria subclínica.

DE como marcador subclínico de EC: ¿a qué objetivo deben estar destinados los estudios?

La EC se expresa clínicamente bajo 2 formas principales: la angina de pecho estable y el infarto agudo de miocardio. La primera tiene como sustrato anatómico una lesión obstructiva que ocasiona limitación del flujo circulatorio, mientras que el infarto suele obedecer a placas de ateroma no obstructivas pero que, por sus características físicas, son vulnerables y al romperse ocasionan trombos, infarto y muerte súbita.

DE como marcador de EC obstructiva

La estenosis coronaria significativa es la forma subclínica que con más frecuencia se investiga en pacientes con DE. Aunque en teoría estas lesiones también podrían evolucionar en el tiempo a oclusión e infarto, algunas consideraciones sugieren lo contrario. Por ejemplo, la EC es un proceso evolutivo muy lento, mientras que en el 70% de los pacientes el infarto obedece a la oclusión brusca de una estenosis que hasta ese momento no era importante. Por lo tanto, la prevención del infarto debería basarse esencialmente en la identificación de lesiones ateromatosas vulnerables pero no obstructivas y no en aquellas obstructivas, lentamente progresivas. Sin embargo, añaden los autores, no debe olvidarse que aproximadamente la mitad de los pacientes presenta ambos tipos de lesiones en forma simultánea.

La prueba más sencilla para detectar una lesión coronaria obstructiva es el electrocardiograma de estrés. El estudio es positivo cuando se producen modificaciones de más de 1 mm en el segmento ST durante la prueba de ejercicio; la misma tiene una sensibilidad del 66% y una especificidad del 84%. La precisión diagnóstica depende de la prevalencia de la enfermedad y de la probabilidad que

tiene el paciente de padecerla antes de realizar el estudio (en función de la edad, el sexo, los factores de riesgo y las características del dolor precordial).

La mayoría de los trabajos que analizaron la utilidad del electrocardiograma de estrés en el rastreo de pacientes con DE abarcó sujetos asintomáticos de mediana edad con múltiples factores de riesgo, esencialmente diabetes. En los sujetos con prueba positiva sometidos con posterioridad a una angiografía se detectó un elevado índice de EC, un fenómeno que confirma que una minoría de los individuos con DE presenta estenosis coronaria.

El Doppler peniano se propuso como una prueba diagnóstica adicional para identificar pacientes con DE y EC latente. En general, se acepta que los pacientes con una velocidad sistólica pico inferior a 35 cm/s después de la inyección intracavernosa de un agente vasoactivo (habitualmente prostaglandina E₁) tienen alteración de la circulación del pene inespecífica e independiente del endotelio. Cuando se analizaron conjuntamente los resultados del Doppler y del electrocardiograma de estrés se constató que en los pacientes con DE y Doppler normal es muy poco probable que exista EC obstructiva. Por el contrario, un Doppler anormal manifiesta una causa vascular genérica de DE (EC obstructiva latente) en sólo el 30% de los casos.

La diabetes es la causa predisponente más común de DE y EC. En un estudio en 129 pacientes con DE se encontró que el 15% presentaba diabetes o trastornos en el metabolismo de la glucosa; asimismo, el 35% a 75% de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 tiene DE. Además, la diabetes se asocia con 2 a 4 veces más riesgo de infarto de miocardio y de muerte por EC grave y extensa.

DE como marcador de EC no obstructiva

La identificación de EC no obstructiva permitiría detectar pacientes con mayor riesgo de síndromes coronarios agudos a pesar de la ausencia de estenosis con limitación del flujo. En los últimos años se prestó mucha atención a posibles pruebas diagnósticas que permitan identificar pacientes con "lesiones vulnerables", expuestos a mayor riesgo de presentar eventos coronarios agudos. En este contexto se propusieron los siguientes instrumentos: la tomografía computarizada con emisión de electrones (EBCT [*electron beam computed tomography*]) es un método no invasivo para valorar la aterosclerosis coronaria; la magnitud de la calcificación coronaria se correlaciona con los hallazgos angiográficos y con las observaciones histopatológicas y predice futuros eventos vasculares. Por su parte, un trabajo demostró que la prevalencia y la extensión de la aterosclerosis asintomática es mayor en pacientes con DE en comparación con sujetos sin este trastorno.

El espesor de la íntima y media de las carótidas determinado por ultrasonido se considera un indicador de aterosclerosis sistémica. Un espesor mayor se asoció con mayor riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular en adultos de más de 65 años.

El índice tobillo braquial (cociente entre la presión arterial sistólica de pierna y brazo), cuando es inferior a 0.90, se considera un marcador de enfermedad vascular periférica y un indicador preciso y confiable de aterosclerosis generalizada. Un estudio reciente confirmó que un bajo cociente es un factor predictivo independiente de infarto de miocardio fatal, aun después del ajuste según enfermedad cardiovascular, diabetes y presencia de factores convencionales de riesgo cardiovascular.

La disfunción endotelial es un proceso esencial en la aparición de la aterosclerosis y de sus complicaciones. Además, contribuye en la génesis del infarto de miocardio y de los síndromes coronarios agudos. Se observó que brinda un valor pronóstico adicional al que se obtiene a través de la determinación de los factores convencionales de riesgo. En los últimos años, varios estudios evaluaron la utilidad de determinar en forma no invasiva la función endotelial en pacientes con DE. A pesar de las diferencias en las características clínicas de los pacientes se comprobó una reducción en la vasodilatación dependiente del endotelio en sujetos con DE respecto de controles. Por último, señalan los autores, la información en conjunto sugiere que los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) representan otro marcador de riesgo cardiovascular. Los estudios epidemiológicos efectuados en la población general (sin selección según la presencia de enfermedad cardiovascular) mostraron una escasa correlación en los resultados de los estudios destinados a cuantificar la extensión de la aterosclerosis (Doppler para valorar el espesor de la íntima y media de carótida o EBCT). Este fenómeno motivó la suposición de que la elevación de la PCR podría reflejar una mayor tendencia a la ruptura de la placa. Un estudio en 137 pacientes con DE mostró que los niveles de PCR se asocian significativamente con la gravedad de esta enfermedad después del ajuste según edad. En otra investigación, el análisis de variables múltiples indicó que el índice de masa corporal, la respuesta de la presión arterial a la arginina y los niveles

de PCR son marcadores independientes de la gravedad de la DE.

DE como parámetro predictivo de futuros eventos cardiovasculares: estudios clínicos

Todavía no se realizó un trabajo prospectivo de buen diseño para evaluar este punto pero los resultados de estudios retrospectivos son de cierta ayuda en este sentido. Una revisión que abarcó 2 115 hombres con varios factores de riesgo mostró que la frecuencia de infarto de miocardio en el pasado fue más de 3 veces superior en los pacientes con DE. En cambio, si bien la asociación global entre infarto y DE fue alta (*odds ratio* [OR] de 4.9), el riesgo descendió considerablemente al considerar la edad (OR de 2.2). En otra investigación que incluyó 12 825 sujetos con DE y controles se observó que los primeros tuvieron el doble de riesgo (OR de 1.99) de infarto aun después de considerar la edad en el momento del diagnóstico de la DE, el antecedente de tabaquismo, la obesidad y el uso de medicación –inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueantes y estatinas–. En un trabajo en el que se envió un cuestionario a los pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio en los 2 años previos, la prevalencia de DE fue del 34%, con una duración de menos de 3 años en la mayoría de los casos. Debe destacarse que la frecuencia de DE en un grupo control similar en edad fue de 30%, un fenómeno que motiva dudas en cuanto a la verdadera utilidad de la DE como factor predictivo de síndromes coronarios agudos. Por último, en pacientes incorporados en el *Prostate Cancer Prevention Trial* (de finasterida) se constató que la aparición de DE en el transcurso del seguimiento de 5 años se asoció con un riesgo sustancialmente mayor de infarto de miocardio o de angina (*hazard ratio* de 1.37).

Conclusiones

Sin duda, la DE representaría un trastorno vascular y, por lo tanto, todos los pacientes con este trastorno deben considerarse con mayor riesgo cardiovascular hasta que se demuestre lo contrario. La mayoría de los pacientes con DE se clasificaría en la categoría de riesgo intermedio, por lo que se recomendaría un estudio más completo para detectar EC obstructiva y, fundamentalmente, no obstructiva. Aunque el riesgo verdadero de síndromes coronarios agudos en pacientes con DE no se ha definido con exactitud, la información en conjunto sugiere que es mayor al esperable en la población general.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué prueba es útil para buscar posibles lesiones coronarias no obstructivas en pacientes con disfunción eréctil?

A. Electrocardiograma de ejercicio

B. Centellografía cardíaca

C. Ecocardiografía.

D. Tomografía computarizada con emisión de electrones para valoración del contenido de calcio en coronaria.

Respuesta Correcta

● LA PROSTATECTOMIA RADICAL ES DE UTILIDAD PARA EL CÁNCER DE PROSTATA EN ESTADIO T3

Leuven, Bélgica

La experiencia de los autores confirma la viabilidad técnica de la prostatectomía radical para el cáncer de próstata estadio T3, con iguales porcentajes de complicaciones que en el cáncer confinado al órgano y con muy baja incidencia de márgenes positivos y fracasos asociados a la cirugía.

Revista Argentina de Urología 71(1):34-42, 2006

Autores:

Joniau SG, van Baelen AA, Hsu CY

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicio de Urología, UZKU Leuven

Título original:

Tratamiento del Cáncer de Próstata Estadio Clínico T3: ¿Una enfermedad quirúrgica?

Título en castellano:

Tratamiento del Cáncer de Próstata Estadio Clínico T3: ¿Una Enfermedad Quirúrgica?

El cáncer de próstata (CaP) localmente avanzado se define como un tumor que se extiende fuera de la cápsula prostática, con invasión del tejido pericapsular, el esfínter muscular, cuello vesical o vesículas seminales, pero sin compromiso de ganglios linfáticos o metástasis a distancia. La clasificación utilizada con más frecuencia para la estadificación del CaP es la TNM (*tumor-node-metastasis*).

El CaP localmente avanzado se refiere al estadio clínico T3 N0 M0 de enfermedad. El estadio T está fundamentalmente basado en los hallazgos del tacto rectal, mientras que la ecografía transrectal, el nivel y la densidad de los niveles de antígeno prostático específico (PSA [*prostate-specific antigen*]) y la extensión del tumor en las biopsias prostáticas proveen información adicional. El estadio N se puede determinar en forma más exacta a través de linfadenectomía pélvica bilateral, aunque la tomografía computarizada (TAC) de cortes finos o la resonancia magnética (RM) se utilizan habitualmente para demostrar adenomegalias. El mejor método para valorar el estadio M es el centellograma óseo. Se estima que del 12% a 25% de los CaP son estadio clínico T3.

Con el objeto de definir mejor el lugar de la cirugía en cT3CaP, los autores realizaron un estudio retrospectivo en 139 pacientes a los que se realizó prostatectomía radical (PRR) como monoterapia para cT3CaP. También se reunieron resultados funcionales referidos a función eréctil y continencia urinaria en los 12 meses del posoperatorio. Todos estos datos fueron comparados con las grandes series contemporáneas de PRR de enfermedad clínicamente localizada.

Material y métodos

Desde enero de 1997 hasta diciembre de 2003 los autores realizaron 139 PRR con linfadenectomía bilateral en pacientes con cT3CaP. La media de edad fue de 61.8 años y la mediana de PSA, de 13.7 ng/ml. Las biopsias prostáticas tuvieron una media de puntaje de Gleason de 6.61. La estadificación local se realizó de rutina a través del tacto rectal y ecografía transrectal. El estadio N se examinó mediante TAC de pelvis (n = 122) o RM (n = 4). Se excluyeron metástasis a distancia a través de centellograma óseo (n = 123). El 89.9% de los pacientes tenían estadio clínico T3a N0 M0 y el 10.1%, T3b N0 M0.

La técnica quirúrgica intenta lograr una disección limpia a nivel apical, resección de la bandeleta neurovascular como mínimo en el área vecina a la localización tumoral, exéresis completa de las vesículas seminales y, en algunos casos, resección del cuello vesical. En 129 pacientes (92.8%) se realizó PRR sin conservación de bandeletas neurovasculares y en 10 (7.2%) se efectuó el

procedimiento conservador neurovascular unilateral.

A los sujetos que permanecieron con incontinencia luego del año de la cirugía se les ofreció el implante de un esfínter uretral artificial.

Aquellos pacientes en los que se realizó procedimiento con preservación de bandeletas neurovasculares unilateral fueron tratados con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa o prostaglandina E2 por vía intracavernosa si el efecto obtenido era insuficiente. Los individuos a los que no se efectuaron procedimientos con preservación neurovascular fueron tratados con inyecciones intracavernosas.

En el caso de los sujetos con ganglios linfáticos positivos se inició tratamiento hormonal (TH) temprano. La invasión de vesículas seminales con márgenes quirúrgicos negativos no fue una indicación para la terapéutica adyuvante temprana. Un aumento leve del PSA en ausencia de márgenes quirúrgicos positivos o ganglios linfáticos positivos se interpretó como recidiva local, por lo que el paciente fue tratado con radioterapia (RT) pelviana. Los niveles de PSA persistentes en presencia de márgenes quirúrgicos negativos y cualquier aumento del PSA escalonado luego de un período de nadir indetectable fueron considerados como signo de metástasis ocultas. Estos individuos recibieron bloqueo androgénico.

Resultados

En los 139 pacientes, el tiempo medio de cirugía fue de 105 minutos con una pérdida de sangre de 558 ml. No se produjo mortalidad perioperatoria, lesiones uretrales o vasculares durante la cirugía. Las complicaciones intraoperatorias incluyeron una sección del nervio obturador (0.7%) y una laceración rectal (0.7%).

En 10 participantes (7.2%), el proceso de cicatrización de la herida abdominal se retrasó: se produjeron 6 infecciones de herida (4.3%) y 4 dehiscencias parciales (2.9%). Se observó linforragia en 3 casos (2.2%). Dos pacientes (1.4%) presentaron fístula urinaria durante 36 horas que se resolvió en forma espontánea.

Se encontraron márgenes positivos en 19 sujetos (13.7%). La patología definitiva demostró 2 tumores confinados al órgano (pT2), 12 tuvieron extensión extraprostática (pT3 a), 4 invadieron las vesículas seminales (pT3b) y 1, el cuello vesical (pT4). Se hallaron ganglios positivos en 14 pacientes (10.1%), de los cuales 13 fueron estadificados como N0 con TAC con contraste (n = 12) o RM (n = 1). En un paciente no se realizó estadificación intraoperatoria ganglionar por PSA menor de 10 ng/ml y puntaje de Gleason por biopsia menor de 7.

Se encontró persistencia de niveles de PSA mayor de 0.02 ng/ml en 14 pacientes entre las 6 a 8 semanas del posoperatorio. Estos casos fueron considerados como fallas quirúrgicas. El estudio anatomopatológico definitivo de 10 de estos 14 pacientes (71.4%) demostró márgenes quirúrgicos positivos o ganglios positivos.

En los primeros 12 meses se diagnosticó estrechez de la anastomosis en 4 (2.9%) pacientes. Un individuo con orgasmos dolorosos presentó un clip quirúrgico a nivel de la anastomosis que fue removido, lográndose la desaparición de la disorgasmia.

A 12 meses, 98 pacientes presentaron continencia completa (70.5%) y 24 mencionaron goteo esporádico (17.3%). Se registró incontinencia que obligó al uso de apósitos protectores en 17 pacientes (12.2%), de los cuales 1 ya estaba tratado por vejiga hiperactiva. Sólo 6 de los 17 pacientes necesitaron más de un apósito por día (4.3%) y 2 tuvieron incontinencia continua e incontrolable con la necesidad de implantar un esfínter artificial (1.4%).

De los 129 casos tratados sin preservación neurovascular, el 83.6% no tuvo erección; el 10.4% experimentó alguna tumescencia pero no suficiente para realizar una penetración vaginal y el 6% tuvo erección suficiente. En los 10 pacientes tratados con preservación neurovascular unilateral, las erecciones no reaparecieron en un 40%, 50% las recuperaron de manera parcial pero no para lograr una penetración y sólo el 10% tuvo una erección adecuada.

Discusión

El cT3CaP debe considerarse un tumor agresivo con mortalidad asociada significativa, en especial en pacientes con larga expectativa de vida. Por lo tanto, la observación se permite sólo en una minoría estricta de pacientes bien seleccionados. Con la RT como monoterapia se informaron tasas de supervivencia libre de enfermedad a 10 años de 19% a 44% y tasas de supervivencia global de 21% a 54%.

La información sobre el valor de la PRR como opción curativa en cT3CaP es escasa; sin embargo,

se comunicaron tasas entre 85% a 100% de supervivencia específica de enfermedad a 5 años. En pacientes con pT2, la PRR se asocia con altas tasas de curación y tiene buen pronóstico a largo plazo.

Algunos CaP localmente avanzados no se curan sólo con cirugía y, por lo tanto, se investigaron combinaciones con TH o RT. Se ha publicado recientemente un seguimiento a largo plazo de cT3CaP tratado principalmente con PRR en combinación con RT, TH o ambas. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia de enfermedad específica a los 5, 10 y 15 años fueron de 85%, 73%, 67% y 95%, 90% y 79% respectivamente.

Con ausencia de mortalidad, una tasa de complicaciones perioperatorias de 1.4% y una tasa de complicaciones posoperatorias de 12.9%, la población de este estudio cT3 está expuesta a riesgo similar de complicaciones que los pacientes sometidos a PRR por lesiones cT1 o cT2. Además, en esta serie los resultados funcionales a 12 meses mostraron una continencia total en 87.8% (sin necesidad de apósitos) y una continencia socialmente aceptable (como máximo, un apósito preventivo) en 94.2%. Por último, la estrechez anastomótica fue hallada en bajo porcentaje (2.9%).

La TH adyuvante es responsable de un incremento adicional en la morbilidad con edemas, náuseas, disminución del volumen testicular, crisis de calor, transpiración, impotencia, pérdida de libido, osteoporosis, disfonía y astenia. Al sumar los efectos adversos graves con los porcentajes de toxicidad, el porcentaje total de complicaciones obtenido fue del 32.3%. Debe considerarse la tendencia actual que reside en aumentar la tasa de radiación frente al incremento de complicaciones asociadas. Si bien los porcentajes de complicaciones quirúrgicas comparadas con los porcentajes de complicaciones de la RT han sido publicados, la comparación entre los mismos es difícil debido al uso de diferentes estándares. Recientemente se han realizado esfuerzos para solucionar este problema con cuestionarios de relación salud-calidad de vida. Otra vez, la comparación entre los grupos de tratamiento resulta complicada por diversos factores como diferencias en la edad y los sesgos de selección entre las cohortes de tratamiento.

Conclusiones

La experiencia de los autores con 139 pacientes confirma la viabilidad técnica de realizar PRR para el cT3CaP, que muestra iguales porcentajes de complicaciones que la PRR en cáncer confinado al órgano y una muy baja incidencia de márgenes quirúrgicos positivos y fallas asociadas con la cirugía. Se puede esperar una mejora en los resultados al redefinir la población más acorde para la cirugía y la optimización de tratamientos adyuvantes como RT y TH. Según los autores, se necesitan estudios clínicos aleatorizados para comparar pronóstico, complicaciones relacionadas con el tratamiento y calidad de vida en las diferentes opciones de tratamiento para el cT3CaP.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué se entiende por cáncer de próstata localmente avanzado?

- A. Tumor de gran tamaño sin invasión de la cápsula prostática.**
- B. Tumor que se extiende fuera de la cápsula prostática.**
- C. Cuando existe compromiso de ganglios linfáticos.**
- D. Cuando se presentan metástasis a distancia.**

Respuesta Correcta

BUEN CONTROL DEL CANCER PROSTATICO LOCALMENTE AVANZADO CON CIRUGIA, RADIOTERAPIA Y HORMONAS

Chicago, EE.UU.

El cáncer prostático localmente avanzado sobrepasa la celda en que se aloja el órgano y a veces da lugar a metástasis ganglionares en la pelvis, pero no produce colonias a distancia. En esta etapa, la radioterapia externa, la braquiterapia, ciertos tratamientos hormonales y algunos procedimientos quirúrgicos aún pueden controlar la enfermedad.

Drugs & Aging 23(2):119-129, 2006

Autores:

Jani AB

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Radiation and Cellular Oncology, University of Chicago Hospitals

Título original:

Management Strategies for Locally Advanced Prostate Cancer

Título en castellano:

Estrategias de Tratamiento para el Cáncer de Próstata Localmente Avanzado

Introducción

El cáncer prostático (CP) representa una de las neoplasias más frecuentes. En muchos países desarrollados es el cáncer masculino de mayor incidencia y representa un modelo para ensayar nuevas técnicas de pesquisa. La detección temprana es posible a través del empleo del dosaje del antígeno prostático específico (PSA [*prostate-specific antigen*]) y del tacto rectal (TR). Mediante ambos se ha logrado un diagnóstico más temprano, que ha permitido la aplicación de diversas opciones terapéuticas, y aun solo el control clínico se acepta en casos de enfermedad descubierta en estadio inicial.

A pesar de que los programas de pesquisa en estado de salud aparente han permitido detectar la enfermedad en estadios cada vez más tempranos, persiste una subpoblación de pacientes en que la afección se presenta en una etapa algo más avanzada. Esta situación se denomina CP localmente avanzado y aparece porque los pacientes no concurren al examen en el momento oportuno o porque la neoplasia experimentó una progresión anormalmente veloz entre 2 visitas médicas consecutivas.

La definición de enfermedad localmente avanzada varía según las distintas publicaciones pero, por lo general, hay acuerdo en asignarle las siguientes características: tumor T3, con propagación extracapsular o invasión de las vesículas seminales, o ambas; tumor T4, invasión de los órganos vecinos; y también ciertos subgrupos con T2c, que representa los nódulos palpables bilaterales. Algunas comunicaciones incluyen individuos con ganglios positivos y a pacientes ya operados con resección y características de alto riesgo.

Esta revisión presenta la evaluación diagnóstica general, los recursos disponibles para el tratamiento y las pautas asistenciales actuales para el CP localmente avanzado, sobre la base de una compilación de los ensayos aleatorizados que el autor considera los más importantes. En casos de discusiones sobre el tratamiento más apropiado, el autor destacará las prácticas empleadas en la institución donde trabaja. Por último, se discutirán los abordajes más novedosos y las posibles orientaciones futuras para el manejo del CP localmente avanzado.

Evaluación diagnóstica

Con frecuencia es el médico de atención primaria quien diagnostica el CP. El control cuidadoso es posible mediante TR y PSA realizados anualmente. La enfermedad localmente avanzada se sospecha por el aumento del PSA, los hallazgos del TR o ambos. Debe prestarse atención a los

antecedentes, en especial los familiares, los urológicos (hipertrofia benigna, procedimientos prostáticos previos, síntomas urinarios) y los cambios en el PSA a lo largo del tiempo. Debe interrogarse sobre indicios que sugieran propagación local (modificaciones en la frecuencia urinaria, disuria, hematuria, hematoquecia, etc., a pesar de que muchos de ellos son inespecíficos), así como aquéllos relacionados con progresión a distancia (dolores musculoesqueléticos sugerentes de metástasis [MTS] óseas). Debe prestarse atención al examen físico: se realizará un cuidadoso TR, porque es importante para documentar la posición y el tamaño de cualquier nódulo palpable así como la extensión a través de la cápsula prostática o a las vesículas seminales. Si se presentara hematuria o hematoquecia debe realizarse endoscopia o cistoscopia digestiva, respectivamente. Para excluir MTS óseas, en especial en las áreas donde se localizan los síntomas, debe efectuarse el examen musculoesquelético.

Las alteraciones en el nivel del PSA y en el TR indican la necesidad de realizar biopsias, de las cuales la más común es la transrectal. En ocasiones, el diagnóstico se realiza en forma incidental durante una resección transuretral practicada para el tratamiento de síntomas urinarios. Menos frecuentemente, por ejemplo en casos de antecedente de resección abdominoperineal, la biopsia se lleva a cabo por vía transperineal. Durante una biopsia estándar se toman muestras de sextantes o, por lo general, se realiza una "biopsia doble sextante". Las decisiones sobre el tratamiento se fundamentan en el puntaje de Gleason más alto encontrado y en el volumen de enfermedad presente, que se estima por la proporción de muestras positivas. Si bien pueden aparecer tumores raros (sarcomas, tumores uretrales de células transicionales, carcinomas microcíticos), el presente trabajo, señalan los autores, se circunscribe al tipo histológico más habitual: el adenocarcinoma.

El CP en etapa temprana, en particular cuando se lo diagnostica por la elevación del PSA o por un nódulo doble palpable por TR, no requiere investigación diagnóstica más allá del examen físico y del dosaje del marcador tumoral. El bajo riesgo de compromiso ganglionar o de MTS a distancia no justifica agregar pruebas radiológicas, porque su rendimiento es muy bajo. La situación es diferente para el CP localmente avanzado. A pesar de que el PSA y el puntaje de Gleason son tan importantes como el estadio del tumor primario para predecir riesgo de compromiso ganglionar, la posibilidad de que exista compromiso linfático aumenta significativamente para TC2, porque el T se correlaciona con otros factores pronósticos del CP tales como el puntaje de Gleason y el nivel de PSA, factores que se elevan independientemente del rendimiento diagnóstico de los estudios radiológicos. En casos de enfermedad localmente avanzada (T2c y más alto), así como ante cualquier puntaje de Gleason igual o mayor de 8 o si se dosa un PSA mayor de 15 ng/ml, deben descartarse MTS a distancia. Los estudios de laboratorio deben incluir fosfatasa alcalina sérica que, si se encuentra elevada, es sensible –aunque no específica– para MTS óseas.

Los exámenes de diagnóstico radiológico más empleados son la centellografía ósea, la tomografía computarizada y la radiografía de tórax. Con menos frecuencia se utiliza la resonancia magnética que, si bien es muy sensible para identificar áreas afectadas dentro de la próstata, no modifica el plan de tratamiento de la mayoría de los CP localmente avanzados y detectados clínicamente. Una de las aplicaciones más comunes de la resonancia magnética es la evaluación de lesiones sospechosas en los huesos antes detectadas por otros estudios radiográficos. También se emplea, aunque con poca frecuencia en estos casos, la radioinmunocentellografía, más útil para el control posterior a la prostatectomía. La tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza en ocasiones en casos de CP, por lo general porque el radiotrazador fluorodeoxiglucosa es de empleo limitado debido a que la próstata metaboliza la fructosa. Nuevos radiotrazadores para PET, como los que actúan sobre la base de cloruro de carbono, se emplean con eficacia creciente para obtener imágenes de la próstata. Se encuentra en etapa de investigación la aplicación de nanopartículas linfotrópicas superparamagnéticas en combinación con resonadores de alta resolución, a los efectos de identificar ganglios comprometidos. Todavía no se ha difundido la práctica del método.

Métodos terapéuticos

Si se detecta enfermedad a distancia por cualquiera de los métodos empleados, la conducta estándar reside sólo en terapia local sintomática sin intento curativo. Muchos de los agentes sistémicos apropiados para la enfermedad metastásica se aplican para pacientes en etapa localmente avanzada. En general, se utilizan tratamientos hormonales, de los cuales la ablación androgénica total parece ser más efectiva que el antagonista de la testosterona sola o el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina sola. Sin embargo, todavía no se ha consensuado sobre

si conviene bloquear el andrógeno en forma continua o intermitente. La enfermedad refractaria a las hormonas puede tratarse con diversos agentes sistémicos, en especial, docetaxel y estramustina.

Una vez excluida la enfermedad a distancia debe atenderse el tratamiento local. Los recursos terapéuticos estándar principales incluyen cirugía, radioterapia y hormonas. A diferencia de la enfermedad en etapa temprana, la expectación no es una opción terapéutica característica en pacientes con tumores localmente avanzados. En efecto, la observación sólo se indica cuando el diagnóstico se llevó a cabo en pacientes mayores con comorbilidades múltiples. De otro modo, no corresponde aplicarla porque la historia natural de la enfermedad localmente avanzada es mucho más rápida y, en consecuencia, esta conducta no está justificada.

Cirugía

Los procedimientos se clasifican en 2 tipos: paliativos y curativos. El objetivo de los primeros es aliviar los síntomas. Algunas de las intervenciones son la resección transuretral de la próstata, las derivaciones urinarias (catéter suprapúbico o pielotomía) o intestinales (casi siempre practicadas para manejar complicaciones más que como procedimientos primarios). Todos estos recursos no se aplican para tratar el propio CP pero pueden emplearse en asociación con otros tratamientos no quirúrgicos indicados con intenciones curativas.

La intervención quirúrgica para el CP localmente avanzado es la prostatectomía radical. Puede realizarse por abordaje perineal pero se la lleva a cabo con menos frecuencia de este modo, porque en el curso de la exploración no se pueden tomar muestras de los ganglios –maniobra imperativa en estos casos–. La vía retropúbica es la técnica más habitual y permite tomar muestras ganglionares. La prostatectomía abierta es preferible a la mínimamente invasiva. En efecto, los abordajes laparoscópicos se emplean con mayor frecuencia para etapas tempranas; no así para los casos localmente avanzados, porque en estos últimos se requiere un margen más amplio y la consiguiente palpación táctil, imprescindible para poder practicar una disección oncológica adecuada.

La prostatectomía radical logra resultados aceptables para ciertos subgrupos de pacientes con CP localmente avanzado: se ha informado de supervivencias a 10 años de 90% en T3, cifras compatibles con las obtenidas para neoplasias T2 sometidas al mismo procedimiento. La ventaja sobre la radioterapia fue demostrada en un estudio aleatorizado: la supervivencia a 5 años libre de progresión neoplásica fue de 90.5% para la cirugía, mientras que alcanzó 81.2% para la radioterapia. Sin embargo, el autor considera que no se la debe considerar como el abordaje terapéutico principal en la práctica clínica, tal vez debido al alto riesgo de dejar márgenes positivos o enfermedad residual y el atributo de que los ganglios regionales se tratan más con finalidad diagnóstica que curativa.

Radioterapia

Ocupa un papel central en el tratamiento del CP, en especial en los localmente avanzados. Los tipos de radioterapia principales son la externa (RE) y la braquiterapia (BT). Esta última consiste en la colocación de fuentes radiactivas directamente dentro de la próstata. Se puede llevar a cabo con fuentes permanentes o temporarias de baja o alta tasa de dosis. Existen ventajas establecidas que se atribuyen al empleo de BT para la enfermedad en etapa temprana: la distribución de las dosis está conformada a la próstata (con la consecuencia de una distribución menos homogénea de la dosis). Las ventajas de la dosimetría se traducen en una menor toxicidad en el área sexual y sobre la mucosa rectal. En la etapa localmente avanzada, muchas de las objeciones o reservas que se aplican a la cirugía también pueden asignarse a la BT, en especial la dudosa capacidad de abarcar todo el territorio afectado (por ejemplo, el defecto de que aparezcan resecciones con márgenes positivos para la cirugía, serían equivalente a una insuficiencia de la BT para entregar dosis curativas de radiaciones a todo el tejido afectado por el tumor). Además, en la etapa localmente avanzada, la BT virtualmente siempre requeriría RE suplementaria o ablación de andrógeno, lo cual neutraliza la ventaja de emplear BT como monoterapia.

El otro método de terapia radiante es la RE, en especial mediante fotones de alta energía y, con menos frecuencia, partículas tales como protones o neutrones. Estos últimos tienen ventajas en cuanto a la dosimetría y efectividad radiobiológica, aunque ellas no se han traducido en mejoras clínicas o en el control de la enfermedad. También ha sido elevada la toxicidad de las partículas, quizá debido a la dificultad en calibrar las dosis de los haces. La RE con fotones solos demostraron

tasas moderadas de control de la patología, con supervivencias libres de enfermedad del 30% a 50%. Las secuelas del tratamiento incluyen retención urinaria, hematuria, disfunción eréctil y trastornos rectales.

Hormonoterapia

La ablación de andrógenos brinda buenos resultados en enfermedad metastásica y en la localmente avanzada. Se emplean estrógenos, progestágenos, análogos de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, inhibidores de la síntesis de enzimas suprarrenales, antiandrógenos y orquiectomía. Los agonistas mencionados, en combinación con un antiandrógeno para lograr un bloqueo androgénico total, son motivo de opiniones encontradas. Las hormonas empleadas durante tiempo prolongado son más útiles que a breve plazo. Asociadas con radioterapia de toda la pelvis parecen ser más efectivas que cuando la radiación se aplica sólo a la celda prostática, tal vez por la interacción de hormonas y radiaciones sobre los ganglios que se presumen metastásicos.

Recomendaciones para el tratamiento

De los procedimientos para control local, el más empleado es la RE con fotones. Se irradian la próstata, las vesículas seminales y los ganglios regionales a dosis de 50 a 50.4 Gy en fracciones de 1.8 a 2 Gy, seguidos por sobredosis o *boost* sobre la próstata y las áreas de enfermedad macroscópica a dosis de 26.0 Gy en fracciones de 2 Gy, que llevan el tratamiento a una dosis total de 76.0 a 76.4 Gy en 4 campos. Recientemente se ha incorporado la radioterapia con intensidad modulada, con beneficios que consisten en reducción de efectos secundarios genitourinarios. A la radioterapia suele agregarse ablación androgénica con un antagonista de la testosterona con análogos de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas.

Orientación futura

La duración óptima, la adecuada dosificación y la secuencia entre radiaciones y hormonoterapia permanecen como motivos de discusión. Para mejorar los resultados terapéuticos habría que mejorar la técnica de radioterapia, tanto de la BT como de la intensidad modulada. Para el caso de la cirugía, será necesario identificar con parámetros precisos quiénes son los pacientes que podrían beneficiarse con una operación, y cuál sería el papel de las hormonas y las drogas quimioterápicas como neoadyuvantes para reducir el tumor antes de ser explorado. Un método novedoso es la terapia génica, para la cual hay diversas estrategias virales, aunque todavía en las etapas iniciales y, por lo tanto, en el terreno de la investigación.

Conclusión

El manejo del CP localmente avanzado es complejo y conflictivo. El autor propone una evaluación cuidadosa para excluir diseminación metastásica. Una vez confirmada la radicación del tumor exclusivamente en su sitio de origen, se cuenta con diversas opciones terapéuticas que pueden aplicarse, incluidas la cirugía con intenciones paliativas o curativas, la BT, la RE y la ablación androgénica. Todos estos recursos evolucionan continuamente, pero la combinación electiva que ha surgido en la actualidad es la RE asociada con ablación androgénica prolongada. Según el autor, se necesitan estudios futuros para establecer la adecuada secuencia y duración de este esquema terapéutico y para identificar los grupos de pacientes que podrían beneficiarse por efecto de la cirugía y la BT, así como por quimioterapia y terapia génica, esta última todavía en etapa de investigación.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué procedimiento quirúrgico con intención curativa se indica para el carcinoma prostático localmente avanzado?

- A. Resección transuretral de la próstata.**
- B. Incisión perineal y aplicación de radiofrecuencia sobre las vesículas seminales.**
- C. Prostatectomía radical abierta suprapúbica.**
- D. Orquiectomía para ablación androgénica.**

[Respuesta Correcta](#)

Trabajos Distinguidos, Serie Urología, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada