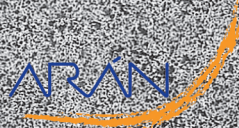
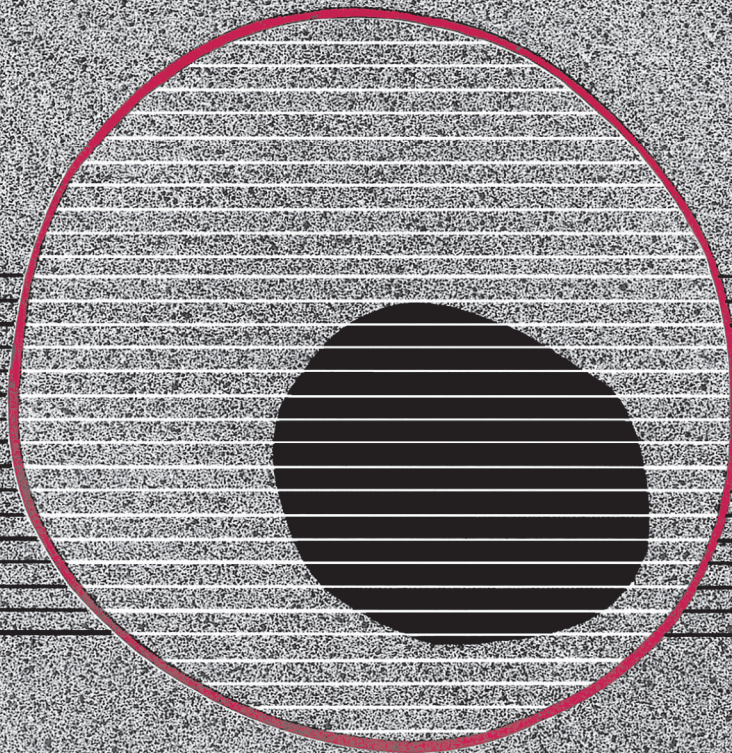


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE PRÓSTATA

VOL. 18, NÚM. 2, 2004



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 18

NÚM. 2

Radioterapia del cáncer de próstata L. Aznar García	55
Cirugía radical del cáncer de próstata A. Silmi Moyano, I. Fuentes Márquez, F. Crespí Martínez, E. Hernández Sánchez, F. J. González García	66
Factores pronósticos y predictivos en el carcinoma prostático A. Matilla, M. Álvarez, I. Ramírez, L. Vicioso	77
Tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario G. García Ledo, J. L. González Larriba	93
Estadaje y diagnóstico de extensión en el cáncer de próstata J. Prados Carrasco, M. P. Mazuecos López, L. Fernández Montarroso, L. San José Manso	114

Radioterapia del cáncer de próstata

L. AZNAR GARCÍA

Unidad de Oncología Radioterápica. Hospital Rúber Internacional. Madrid

RESUMEN

El manejo óptimo del cáncer de próstata clínicamente localizado continúa siendo un tema controvertido y, con frecuencia, es causa de gran frustración y ansiedad para muchos pacientes que han de tomar la decisión de a qué tipo de tratamiento someterse. Según los datos actuales, cuando se comparan pacientes con factores pronósticos similares, no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB) y libre de enfermedad (SLE) en pacientes con estadios precoces tratados con prostatectomía radical (PR), radioterapia externa (RTE) a altas dosis o implantes intersticiales. En pacientes con tumores T3 la mayoría de los urólogos y oncólogos radioterápicos están de acuerdo en que la RTE es el tratamiento de elección frente a la PR. La precisión y seguridad en la administración de la RTE han mejorado de forma significativa con la llegada de la RTE conformada-3D (RTC-3D) y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Los implantes intersticiales permanentes con técnicas de implantes transperineales guiados con ecografía han mejorado mucho la distribución de dosis alcanzada con esta técnica, por lo que se han conseguido mejores resultados y menor toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Cáncer de próstata. Braquiterapia.

RESULTADOS CON RADIOTERAPIA EXTERNA EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

PERSPECTIVA HISTÓRICA: RADIOTERAPIA EXTERNA CONVENCIONAL

La mayoría de los datos actuales sobre los resultados a largo plazo de la radioterapia (RT) en el cáncer de próstata se basan en pacientes tratados en la década de los setenta (1,2). Los límites anatómicos de la próstata,

ABSTRACT

The optimal management of clinically localized prostate cancer remains controversial and is often a source of great frustration and anxiety for many patients who are compelled to make a decision regarding a treatment intervention for their disease. Based on the available data, when comparing patients with similar prognostic features, there are no significant differences in the biochemical and disease-free survival outcomes for patients with early stages of disease treated with radical prostatectomy, external-beam radiation therapy, or interstitial implantation. For patients with stage T3 cancers, most urologist and radiation oncologists agree that external-beam irradiation is the treatment of choice rather than prostatectomy. The accuracy and safety of external-beam radiation therapy delivery have significantly improved with the emergence of 3D-CRT and intensity-modulated radiation therapy (IMRT) approaches. Permanent interstitial implantation using ultrasound-guided transperineal techniques have consistently improved the dose distribution for this treatment approach, leading to improved outcomes and decreased toxicities.

KEY WORDS: Radiation therapy. Prostate cancer. Brachytherapy.

el tamaño y la forma del campo de tratamiento, se definían en aquel momento con técnicas que no eran óptimas comparadas con la simulación asistida por tomografía axial computadorizada (TAC).

Las técnicas de tratamiento convencional más recientes se basan en la planificación asistida por TAC. Los volúmenes de tratamiento incluyen la próstata, las vesículas seminales y los ganglios linfáticos regionales, y el tratamiento se administra normalmente con una técnica de cuatro campos. A cada campo se le da forma con los

típicos bloques de *cerrobend* para proteger los tejidos sanos cercanos. El tratamiento se administra en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gray (Gy), cinco sesiones a la semana, tratando el campo que incluye los ganglios pélvicos (si hay un riesgo aumentado de afectación ganglionar), hasta 45 a 50 Gy. Posteriormente se administra una sobreimpresión adicional de 20 Gy a la próstata y a las vesículas seminales con un margen de 1 a 2 cm alrededor, hasta un total en la próstata de 65 a 70 Gy. En los tumores T1 y T2 pequeños con un grado de Gleason bajo el tratamiento se administra sólo a la próstata.

RESULTADOS CON RTE CONVENCIONAL

Aunque las tasas reales de recidiva local tras RT permanecen inciertas, los datos acumulados en los últimos treinta años indican que las técnicas convencionales (no-3D) logran tasas de control local clínico (sin datos de PSA) a 10 años del 85 al 96% en pacientes con tumores con estadio T1b-T2 y del 58 al 65% en T3-T4. En general los resultados a largo plazo para pacientes con tumores T1 y T2 han sido similares a los resultados tras prostatectomía radical. Hanks y cols. (1994) (3) publicaron los resultados de 104 pacientes estadificados patológicamente con estadios clínicos A2 y B N0, tratados en el ensayo del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 77-06. La mortalidad causa-específica a 10 años fue del 14%, con el 87% de los pacientes libres de recurrencia local, mientras la supervivencia global (SG) a 10 años fue similar a la población control comparados por edades (63 *versus* 59%). Se ha afirmado frecuentemente que, aunque los resultados a 10 años de la RT y la PR son comparables, existe un rápido descenso de las probabilidades de SG y supervivencia libre de recidiva en los pacientes irradiados. Sin embargo, estas conclusiones son puestas en duda debido a los sesgos de selección al incluir una cohorte de pacientes más jóvenes con factores pronósticos más favorables para la cirugía que para la RT, y por la falta de información en las series de RT sobre el estado patológico de los ganglios linfáticos. Además, los datos de supervivencia a 15 años publicados en pacientes con estadio T2a indican un resultado similar en pacientes tratados con RT que en los tratados con PR.

Estas estimaciones parecen, de cualquier forma, ser altas desde que se han publicado tasas de supervivencia libre de recidiva bioquímica (basada en el ascenso del PSA) en tumores T1-T2 del 65 y del 24% en T3 localmente avanzados. Además, se han encontrado tasas de recurrencia local probadas por biopsia del 23-65% en pacientes con tumores T1-T3 tratados con dosis de 65-70 Gy. Zagars y Pollack (1997) (4) han publicado los resultados bioquímicos a 5 años tras RTE convencional en 461 pacientes con estadios T1-T2. Las tasas de SLRB a 5 años en pacientes con niveles de PSA de 0-4 ng/ml, > 4 a 10 ng/ml, > 10 a 20 ng/ml y > 20 ng/ml fueron 91, 69, 62 y 38%, respectivamente.

Los resultados de la RTE convencional demuestran que, incluso en pacientes con PSA < 10, existe un descenso continuo de la SLRB con el tiempo y no existe ninguna meseta en estas curvas, especialmente en los

pacientes tratados con dosis menores de RT. Los mejores resultados obtenidos con altas dosis administradas con radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) sugieren la existencia de limitaciones de la RTE convencional.

LIMITACIONES DE LA RTE CONVENCIONAL

La aparente incapacidad de la RT convencional para erradicar el cáncer de próstata localizado está producida, en parte, por la resistencia intrínseca de algunas subpoblaciones de células tumorales a las dosis de irradiación tradicionales de 65-70 Gy (5). Varios estudios retrospectivos han apuntado una relación directa entre control local y dosis en el cáncer de próstata (3,6). Un estudio reciente del RTOG demostró que los pacientes con grados de Gleason del 8 al 10 que recibieron > 66 Gy (mediana de 69 Gy) tuvieron mejores tasas de SG y supervivencia enfermedad-específica comparado con los tratados con 66 Gy (mediana de 64 Gy). Estos estudios aportaron evidencias de que para controlar el cáncer de próstata se necesitaban dosis mayores de 70 Gy. Una publicación del estudio del *Patterns of Care* demostró que la tasa de complicaciones severas (grado 3-4) fue casi el doble (de 3,5 a 6,9%) cuando se administraron dosis de más de 70 Gy con técnicas convencionales.

La incapacidad de la RT convencional de administrar de forma segura dosis mayores de 70 Gy en los tumores prostáticos procede de la carencia de herramientas para delimitar la próstata, de la incertidumbre en la colocación diaria, y de la incapacidad de calcular la dosis en cada píxel del volumen de tejido irradiado. Como consecuencia de todo lo anterior la RT convencional producía con frecuencia zonas de infradosificación en la periferia del tumor. En un esfuerzo para disminuir este riesgo de infradosificación, se han añadido con frecuencia amplios márgenes de seguridad al volumen diana, con lo cual se ha aumentado la toxicidad en el recto y vejiga. Estas deficiencias permanecieron hasta que se aplicaron las tecnologías modernas a la planificación de los tratamientos de RT.

CONSIDERACIONES PARA LA PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON RTC-3D EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Los sistemas de planificación de tratamiento tridimensional utilizan las imágenes de simulación basadas en la TAC para dividir la próstata y los órganos normales en segmentos y para generar reconstrucciones tridimensionales de alta resolución. El *planning target volume* (PTV) o volumen diana a planificar (7) se delimita en cada corte de la TAC incluyendo la próstata, y las vesículas seminales con/sin los ganglios linfáticos si hubiera riesgo de afectación, con un margen de 1 cm en todas direcciones excepto posteriormente, donde está el recto, donde se reduce a 0,6 cm. Los órganos a riesgo (OAR) (recto, vejiga y cabezas femorales) también se delimitan en cada corte de la TAC. El PTV y los OAR

se reconstruyen en 3D (8) y se planifica el tratamiento. Para dar la forma adecuada a cada campo se utilizan colimadores multiláminas.

RESULTADOS CON ESCALADA DE DOSIS CON RTC-3D EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Un ensayo aleatorizado fase III y varios ensayos han confirmado la ventaja de la RTC-3D a altas dosis en pacientes con cáncer localizado. Un actualización reciente de los ensayos fase III del M.D. Anderson ha sido publicada por Pollack y cols. (9) e incluyó 301 pacientes con cáncer de próstata, de los cuales 150 se trataron con 70 Gy (RTE convencional) y 151 con 78 Gy (RTE convencional seguido de la sobreimpresión con 3D). La SLRB para los brazos de 78 y 70 Gy fue 70 y 64% ($p = 0,03$), respectivamente. Hubo una ventaja significativa en los pacientes con niveles de PSA pretratamiento > 10 ng/ml, el control bioquímico para los brazos de 78 y 70 Gy fue 62 y 43%, respectivamente. No hubo diferencias en los pacientes con niveles de PSA < 10 ng/ml.

La experiencia del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), con 1.100 pacientes, ha sido publicado recientemente por Zelefsky y cols. (10). Las dosis de irradiación se aumentaron sistemáticamente de 64,8 a 86,4 Gy a intervalos de 5,4 Gy en grupos de pacientes consecutivos. Antes de todo se probó la toxicidad aguda y tardía de las dosis convencionales de 64,8 a 72 Gy administradas con RTC-3D. Posteriormente, en abril de 1991 comenzó un estudio fase I para probar la toxicidad de 75,6 Gy en 40 pacientes con estadios T2b-T3. En octubre de 1992 la dosis experimental administrada llegó a 81 Gy y en mayo de 1996 a 86,4 Gy. La mediana de seguimiento fue 52 meses (rango: 12-127 meses). El control local se comprobó mediante biopsias en sextante realizadas a los 2,5 años (mediana: 35 meses) tras la RTC-3D en 220 pacientes. De los pacientes que recibieron 81 Gy, 30/33 (91%) tuvieron biopsias negativas, comparado con 74/97 (76%) tras 75,6 Gy, 44/67 (66%) tras 70,2 Gy y 11/23 (48%) tras 64,8 Gy (Fig. 1). La recidiva bioquímica se definió como tres ascensos consecutivos del PSA tras el nadir de PSA pos-

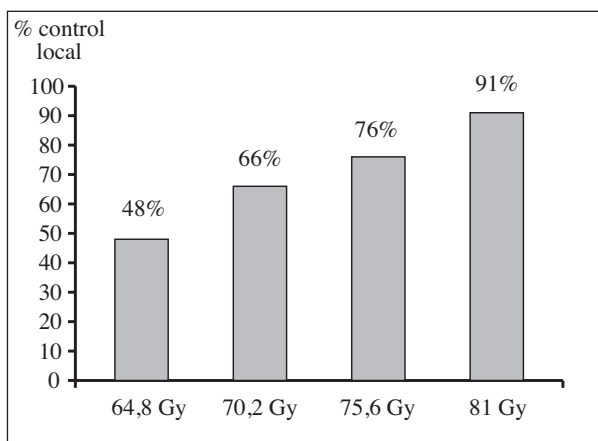


Fig. 1. Control local según la dosis administrada con RTC-3D/IMRT y valorado con biopsias prostáticas.

tratamiento. La fecha del fallo bioquímico se definió como el punto medio entre el último valor de PSA sin ascenso y el primer valor de PSA en que comenzó el ascenso (11). Para analizar estos datos los pacientes se clasificaron en grupos según las variables independientes que afectaban a la evolución del PSA. Los pacientes con estadios T1-T2, PSA pretratamiento de ≤ 10 ng/mL y Gleason ≤ 6 fueron clasificados como grupo de buen pronóstico o de riesgo bajo de recidiva. El aumento de una de estas variables clasificaba al paciente en el grupo de riesgo intermedio y el aumento en dos o más de estas variables en el grupo de riesgo alto. La tasa de SLRB a 5 años en pacientes con factores pronósticos favorables que recibieron de 64,8 a 70,2 Gy fue del 80%, en comparación con el 91% en los tratados con 75,6 Gy ($p = 0,03$). En los pacientes con factores pronósticos de riesgo intermedio las tasas correspondientes fueron, respectivamente, 47 y 70% ($p = 0,004$), y para el grupo de pronóstico desfavorable 24 y 47% ($p = 0,04$). Además, la tasa de SLRB a 5 años en los pacientes con riesgo desfavorable que recibieron 81 Gy fue 69% comparado con el 43% para aquellos tratados hasta 75,6 Gy (81 Gy vs 75,6 Gy, $p = 0,05$ y 75,6 Gy vs 64,8 hasta 70,2 Gy, $p = 0,006$).

La *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) es una forma avanzada de RTC-3D que se basa en dos pilares básicos: la optimización de los planes de tratamiento de forma computarizada e interactiva y la utilización de haces de irradiación con modulación de intensidad (Fig. 2). Todavía no hay resultados de respuesta bioquímica a largo plazo en pacientes tratados con IMRT para compararlos con los resultados publicados con RTC-3D (12). No obstante, las tasas de SLRB actuariales a 3 años en el MSKCC en una reciente publicación de 772 pacientes entre riesgo bajo, intermedio y alto tratados con 81 Gy con IMRT fue de 93, 84 y 81%, respectivamente (13). Estos resultados son com-

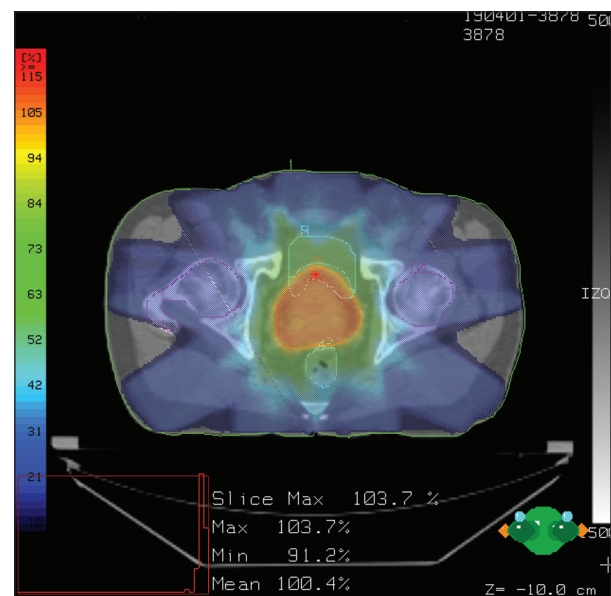


Fig. 2. Distribución de dosis de un tratamiento de un cáncer de próstata realizado en el Hospital Rüber Internacional con IMRT tipo sliding windows.

parables con los resultados esperados a 3 años en los pacientes tratados con RTC-3D con dosis similares, siendo siempre la toxicidad menor con IMRT.

TOLERANCIA CON ALTAS DOSIS DE RT ADMINISTRADAS CON TÉCNICAS DE RTC-3D

—*Toxicidad rectal*: la tasa actuarial a tres años de sangrado rectal grado 2 en pacientes que recibían de 64,8 a 70,2 Gy con RTC-3D fue del 6% comparado con el 17% para los tratados hasta 75,6 Gy ($p < 0,001$). Cuando se realizó escalada de dosis hasta 81 Gy, se impuso una limitación para restringir al 30% el volumen de pared rectal que recibía más de 75,6 Gy. Dado que esta técnica no reducía la toxicidad rectal grado 2, se introdujo la IMRT para aumentar la conformación de los tratamientos con altas dosis.

Zelefsky y cols. (14) han publicado las tasas de toxicidad con RTC-3D y con IMRT. Las tasas de toxicidad aguda rectal (tenesmo, diarrea, etc.) grado 1 y 2 y el riesgo de sangrado rectal tardío grado 2, fueron significativamente menores en los pacientes tratados con IMRT ($p = 0,05$ y $0,0001$, respectivamente). Las tasas de sangrado rectal grado 2 actuariales a dos años fueron del 2% para la IMRT y del 10% para la RTC-3D ($p < 0,001$). De este modo, la mayor conformación y la reducción del tejido rectal irradiado con IMRT traducido en un descenso de la toxicidad rectal aporta una oportunidad para realizar una escalada de dosis segura hasta 86,4 Gy (15). Los pacientes tratados con IMRT hasta 81 Gy o más tienen menos tasas de sangrado rectal comparado con los tratados con 75,6 Gy o más con RTC-3D. Aunque el seguimiento es todavía corto en pacientes tratados con 86,4 Gy, no hay hasta el momento diferencias en cuanto al sangrado rectal entre los grupos de 81 y 86,4 Gy tratados con IMRT. Debido a que la SLRB a largo plazo y el control local son dependientes de la dosis, estos datos confirman que la IMRT representa un valioso avance para administrar altas dosis de RT en el cáncer de próstata.

—*Toxicidad urinaria*: el MSKCC ha publicado la toxicidad urinaria tardía recientemente (14). Con RTC-3D hay un 1,5% de estenosis uretrales en 1.100 pacientes. Se observó en menos del 0,5% de los pacientes hematuria grado 3. La tasa actuarial a 5 años de toxicidad urinaria grado 2 fue del 10%. Se observó una relación entre dosis y toxicidad urinaria tardía grado 2. Entre los pacientes que recibieron dosis de 75,6 Gy o más la incidencia de toxicidad grado 2 fue del 13% comparado con el 4% en los tratados con dosis menores. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con RTC-3D o con IMRT. Entre los pacientes que habían sufrido previamente una RTU, se observó un 4% de estenosis uretral sin que hubiera otras toxicidades urinarias tardías. Otros autores han publicado tasas de incontinencia del 2% en pacientes con RTU previa tratados con RTE comparado con el 0,2% si no habían sufrido una RTU previa a la RT.

—*Conservación de la potencia sexual con RTE*: investigadores de la Universidad de Chicago han publi-

cado, con una mediana de seguimiento de 34 meses, tasas actuariales de potencia sexual a 1, 20, 40 y 60 meses de 96, 75, 59 y 53%, respectivamente. Los factores predictivos de la potencia sexual de forma significativa fueron la potencia sexual pretratamiento, la diabetes, la enfermedad coronaria y el bloqueo androgénico. Las tasas de impotencia publicadas por el MSKCC con RTC-3D fue del 68% a 5 años cuando las dosis de tratamiento fueron mayores de 75,6 Gy.

La impotencia relacionada con la RT es multifactorial. Se ha observado que el 63% de los pacientes evaluados por impotencia tras RT fueron diagnosticados de disfunción arterial; el 31% tenían disfunción de los cuerpos cavernosos y sólo el 3% se relacionó con impotencia neurogénica. Se ha demostrado que la administración de sildenafil mejora la función eréctil en el 74% de los pacientes que recibieron RTC-3D (dosis mediana de 75,6 Gy), mientras que el 22% no obtienen respuesta.

COMBINACIÓN DE RADIOTERAPIA EXTERNA Y SUPRESIÓN ANDROGÉNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO O LOCALMENTE AVANZADO

Las razones de combinar la RTE y la supresión androgénica (SA) son dos. Primero, que la eliminación de los clones andrógeno-dependientes en el tumor primario aumenta la probabilidad de que una dosis dada de RTE esterilice toda la masa tumoral local. Y segundo, que puedan ser erradicadas por la SA las micrometástasis ocultas, a las que no está destinada la RT local.

RTE Y SA EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO

El ensayo del la RTOG 8531 (16) incluyó 945 pacientes evaluables con estadio T3, afectación de las vesículas seminales o enfermedad extracapsular con márgenes positivos tras la prostatectomía (15%) y pacientes con afectación ganglionar (28%) (Tabla I). Se aleatorizó en dos brazos, uno en el que recibían SA (goserelina) tras la RTE de forma indefinida y otro en el que no recibían SA. Los resultados muestran un aumento estadísticamente significativo del control local ($p < 0,0001$), bioquímico ($p < 0,0001$) y a distancia ($p < 0,0001$) a 5 años. Sí hubo un beneficio significativo en cuanto a la SG en los pacientes con Gleason 8-10 en la biopsia revisada en un centro de referencia ($p = 0,03$). Según datos publicados por el Dr. Grignon en la 2ª Conferencia Internacional de Hormonoterapia en Cáncer de Próstata, el 27% de los pacientes con Gleason 8-10 establecido en cada centro en particular han sido informados como Gleason 7 o menor al ser revisados en un centro de referencia. Cuando los datos del estudio se analizaron según los informes patológicos de cada institución se perdió el beneficio en cuanto a la SG.

El ensayo de la RTOG 8610 (17) incluyó 456 pacientes con estadio clínico T2b o mayor. Se aleatorizaron en dos brazos con RTE con/sin 4 meses con goserelina y

TABLA I

SINOPSIS DE LOS ESTUDIOS FASE III QUE ANALIZAN LA EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE SA CON RTE COMO TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO Y LOCALMENTE AVANZADO

Título	Brazos de RT	Criterios de selección de pacientes	Control local 5 años	Control a distancia 5 años	Control de PSA 5 años	Supervivencia cáncer-específica	Supervivencia global a 5 años
			Valor de p	Valor de p	Valor de p	Valor de p	Valor de p
RTOG 8531	Goserelina (toda la vida vs nada)	cT3 (15%), pT3 (28%), N+	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,23 (todos) 0,019 (Gleason 8-10, centralizado)	0,36 (todos) 0,036 (Gleason 8-10, centralizado)
RTOG 8610	Goserelina (4 meses vs nada)	≥ cT2b + > 25 cc de tumor	0,016	0,04	<0,0001	0,05 (todos) 0,0002 (Gleason ≤ 6 centralizado)	0,1 (todos) 0,015 (Gleason ≤ 6 centralizado)
EORTC 22863	Goserelina (3 años vs nada)	(9%) cT1,2+ alto grado, (91%) cT3,4 + grado intermedio-bajo	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
RTOG 9202	Goserelina (2 años vs nada)	CT2 + > 25 cc de tumor, cT3,4	0,0001	0,001	0,0001	0,07 (todos) 0,0007 (Gleason ≥ 8)	0,02 (Gleason ≥ 8)
RTOG 9413	Goserelina o análogo LHRH + flutamida	cT1b-4	No accesible (NA)	NA	0,0005	NA	0,15
RTOG 9408	Goserelina + flutamida (6 meses vs nada)	T1b-2b + PSA > 10 o Gleason ≥ 7	NA	NA	NA	NA	NA
DFCI 95096	Goserelina + flutamida (6 meses vs nada)	T1b-2b + PSA > 10 o Gleason ≥ 7	NA	NA	NA	NA	NA

flutamida (2 meses antes y 2 meses durante la RTE). Con una media de seguimiento de 6,7 años, se demostró un aumento estadísticamente significativo del control local ($p = 0,016$), bioquímico ($p < 0,0001$), a distancia ($p = 0,04$) y de la supervivencia causa-específica a 5 años del 90 vs 85% ($p = 0,05$) en el grupo de RTE y SA frente a sólo RTE. En cuanto a la SG a 5 años hubo un beneficio en los pacientes con Gleason ≤ 6 (70 vs 52%, $p = 0,015$). Es importante dejar claro que el uso de SA durante un corto espacio de tiempo (4 meses) no reduce la posibilidad de la SA de rescate si es necesario posteriormente. En los dos brazos del estudio RTOG-8610 la SG a 5 años (39 vs 40%) y la SLE a 3 años (21 vs 23%) tras SA de rescate no fueron estadísticamente diferentes (18).

The European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC 22863) (19) ha publicado recientemente un aumento en la SG a 5 años (79 vs 62%; $p = 0,001$) en pacientes que han recibido 3 años de SA (goserelina) y un mes de acetato de ciproterona frente a nada tras RTE con campo grande. Los pacientes

fueron en el 9% estadios T1 y T2 con tumores poco diferenciados y en el 91% T3 y T4 con tumores bien o moderadamente diferenciados.

El ensayo de la RTOG 9202 (20) incluyó pacientes con estadios de T2b hasta T4. Todos los pacientes recibieron 2 meses de SA (goserelina y flutamida) antes de la RT y durante 2 meses, y fueron aleatorizados a recibir 2 años de goserelina tras la RT o nada. Con una mediana de seguimiento de 4,8 años hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al control local ($p = 0,0001$), a distancia ($p = 0,001$) y bioquímico ($p = 0,0001$). Sólo hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia enfermedad específica (SEE) y SG en el subgrupo con Gleason ≥ 8 (SEE: 90 vs 78%, $p = 0,007$; SG: 80 vs 69%, $p = 0,02$).

Por lo tanto en pacientes con Gleason ≤ 6 , 4 meses de SA es adecuado para conseguir un beneficio en la supervivencia en el 5% de los pacientes y será necesario una SA más duradera para encontrar un beneficio en la supervivencia en pacientes con Gleason mayores, como en el estudio de la RTOG 9202. Todavía permanece sin

aclarar si se necesitan 4 meses de SA para los tumores con Gleason ≤ 6 o si 2 años y 4 meses en los pacientes con Gleason ≥ 8 es demasiado tiempo. En el estudio de la RTOG 8531 se observó un beneficio en cuanto a la supervivencia en los casos en los que el grado de Gleason fue analizado por un laboratorio de anatomía patológica de referencia y no por el de cada centro en lo que se basó la aleatorización. Por lo tanto, estamos en espera de los resultados del estudio de la RTOG 9202 en el que el análisis y la aleatorización se basaron en el grado de Gleason dado por cada centro, y en el que se pretende aclarar si la hormonoterapia a largo plazo (2 años y 4 meses) frente a corto plazo (4 meses) tiene un beneficio en cuanto a la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con Gleason ≤ 7 .

El ensayo de la RTOG 9413 (21) fue un ensayo aleatorizado con cuatro brazos que reclutó a 1.323 pacientes con estadio clínico de T2c hasta T4 con un PSA pretratamiento de 100 ng/dl o menos entre 1995 y 1999. Los pacientes incluidos debían tener más del 15% de riesgo de afectación de los ganglios linfáticos utilizando la ecuación: $2/3\text{PSA} + [(\text{Gleason score} - 6) \times 10]$. Todos los pacientes recibieron 4 meses de bloqueo hormonal combinado y una dosis de RT convencional (70 Gy). Las dos aleatorizaciones fueron comparar 2 meses de SA neoadyuvante y concurrente frente a 2 meses de concurrente y 4 meses de SA adyuvante y, por otro lado, comparar RTE que incluya próstata frente a RTE a pelvis inicialmente seguido de próstata. La supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años fue mejor para los pacientes tratados con RT pélvica y hormonoterapia neoadyuvante (61% vs 45-49%, $p = 0,0005$). Hasta el momento no se ha encontrado ningún beneficio en cuanto a SG. Dado el beneficio en cuanto a la SLRB, la cuestión es en qué pacientes con beneficio de la SLP se producirá también una mejor SG y SEE, quizá sean los pacientes con enfermedad avanzada y una esperanza de vida de al menos 10 años. Este estudio incluyó a pacientes con una mediana de edad de 70 años y una mediana de PSA de 22,8 ng/ml. Además, el 67% de los pacientes tenían enfermedad de T2c a T4 y el 72% un Gleason de 7 o más, pero la mayoría de los pacientes tenían enfermedad avanzada y a la vez edad avanzada. Por ello es necesario un mayor seguimiento para ver si el beneficio se traduce en una mejor SG y SEE. En conclusión, basándonos en los hallazgos de este estudio, la RT pélvica y la SA neoadyuvante y concurrente deberían ofrecerse a los pacientes con una expectativa de vida de 10 años o más y con enfermedad clínicamente localizada pero de alto riesgo.

RTE Y SA EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

La eficacia de la SA a largo plazo, la duración y el momento para instaurarla cuando se utiliza junto a la RTE en tumores de próstata clínicamente localizados, son preguntas que permanecen sin responder. De todas formas estas cuestiones en parte han sido respondidas cuando se realiza la PR. Hay varios ensayos aleatorizados publicados (22,23) en los que se observa que tres

meses de SA neoadyuvante antes de la PR en pacientes con enfermedad clínica T1-T3 disminuye la tasa de márgenes positivos, pero no afecta al control bioquímico a 5 años, comparado con la PR sola. Dados estos resultados, en la actualidad, no se recomienda realizar SA previa a la cirugía.

Estudios retrospectivos y aleatorizados de RTE con y sin supresión androgénica

Se realizó un estudio retrospectivo (24) con una cohorte de 1.586 pacientes tratados con RTC-3D (70,4 Gy) con ($n = 276$) o sin SA (2 meses antes, 2 durante y 2 tras la RTE) ($n = 1310$). Se analizó la SLRB actuarial, basándose en la definición del consenso de la ASTRO de 1996 (11). Se tuvo en cuenta que la definición del consenso puede sobrevalorar el fallo bioquímico en el brazo de RTE y SA, debido al conocido efecto rebote en el PSA tras la retirada de la SA. Los pacientes fueron estratificados basándose en los grupos de riesgo clínico comentados previamente (25). La SLRB a 5 años tras RTE con o sin SA fue 92 vs 84% ($p = 0,13$) para los de bajo riesgo, 88 vs 64% ($p = 0,003$) para los de riesgo intermedio y 68 vs 45% ($p = 0,02$) para los de alto riesgo.

Los ensayos prospectivos aleatorizados (RTOG 9408, DFCI 95096) necesarios para validar estos hallazgos ya están finalizados (Tabla I). En el estudio de la RTOG 9408 los pacientes fueron aleatorizados para recibir RTE sola o con 2 meses de goserelina y flutamida neoadyuvante y dos meses de concurrente (igual que en el estudio de la RTOG 8610). Los criterios de selección fueron el estadio clínico (T1a-T2b) y el PSA (< 20 ng/ml). Cerca de 2.000 pacientes fueron reclutados, haciendo a este estudio el mayor estudio hasta el momento de cáncer de próstata clínicamente localizado. En el ensayo fase III (DFCI 95096) los pacientes se aleatorizaron para realizar RTE con o sin 6 meses con un análogo de la GNRH y flutamida (2 meses previos, durante y tras la RTE). Fueron incluidos los pacientes con estadio clínico T1b-T2b y, ya sea PSA > 10 ng/ml o un grado de Gleason en la biopsia ≥ 7 , y cualquier T3 (con RMN endorrectal). Hasta que salgan a la luz los resultados de estos dos ensayos aleatorizados, permanece sin aclarar si se produce un beneficio en la supervivencia como resultado de añadir la SA a la RT comparado con el uso de sólo RT en pacientes con enfermedad clínicamente localizada.

Ensayos aleatorizados sobre la duración de la supresión androgénica

Se han diseñado dos estudios aleatorizados para aclarar cuál es la duración ideal de la SA administrada junto a la RTE. El ensayo de la RTOG 99-10 ha comparado 4 vs 8,5 meses de SA y los canadienses han finalizado y publicado los hallazgos preliminares comparando 3 vs 8 meses de SA neoadyuvante (26). La principal diferencia entre los dos estudios es que la SA en el estudio cana-

diense se administró previamente a la RT, mientras que en el estudio de la RTOG la SA fue neoadyuvante y concurrente. Quizás esto explica los resultados equiparables en la SLRB actuarial a 3 años (65 vs 64%) en el estudio canadiense. Un mayor seguimiento en ambos estudios nos ayudará a clarificar si el momento de la instauración y la duración de la SA (neoadyuvante vs neoadyuvante y concurrente) puede afectar a la supervivencia de un paciente con enfermedad clínicamente localizada tratado con RT.

Factores predictivos del resultado bioquímico tras RT y supresión androgénica

Cuando se trata el cáncer de próstata con SA se producen descensos en el nivel de hemoglobina sérica (Hgb). En un estudio reciente (27) se analizaron 110 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto tratados con RTC-3D (70 Gy) y 6 meses de SA (2 meses de neoadyuvante, concurrente y adyuvante). Los resultados mostraron que un descenso en la Hgb de > 1 g/dl durante el primer mes de SA era el único factor predictivo del tiempo hasta el fallo bioquímico ($p = 0,02$) en el análisis multivariante. La SLRB a 3 años en pacientes con un descenso de la Hgb durante el primer mes de > 1 g/dl vs ≤ 1 g/dl fue del 63 vs 95% ($p = 0,04$), respectivamente. Los grupos fueron equiparables en cuanto a los factores pronósticos y seguimiento. Están en estudio las implicaciones biológicas de estos descubrimientos.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3 y T4) tratados con RTE y 3 años de supresión androgénica (RTE + SA) tienen un beneficio en cuanto a la supervivencia comparado con los tratados con RT sola.
2. Ya han finalizado los estudios para definir la duración de la SA en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (T1 y T2) tratados con RTE + SA, y estamos a la espera de seguimiento.
3. El descenso en la hemoglobina de al menos 1 g/dl durante el primer mes de SA neoadyuvante predice una peor SLRB, en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio y alto que reciben RTE y SA.

MANEJO DEL FALLO BIOQUÍMICO TRAS CIRUGÍA O RT

Casi siempre que en un paciente asintomático se encuentra un fallo bioquímico tras el tratamiento inicial con PR o RT se considera un fallo del tratamiento (28). Por lo tanto, el fallo bioquímico se considera un hecho suficiente para comenzar un tratamiento de rescate (29). Aunque permanece sin aclarar si el tiempo hasta el fallo bioquímico se relacionará con la mortalidad específica por cáncer de próstata (MECP),

en particular en los pacientes con otras causas de mortalidad (30).

Como un primer paso para identificar a aquellos pacientes en los que el fallo bioquímico puede traducirse en mortalidad por cáncer de próstata, los investigadores han intentado definir los factores que predicen el tiempo que transcurre desde el fallo bioquímico hasta la objetivación del fallo a distancia (p. ej. gammagrafía ósea positiva). En estas investigaciones (31-33) se ha encontrado un parámetro clínico, el tiempo de duplicación (TD) del PSA postratamiento corto (< 3 meses), que es un predictor del tiempo hasta el fallo a distancia tras el fallo bioquímico.

En diversos estudios se ha demostrado que un TD del PSA corto postratamiento tras RT o PR puede servir como indicador de la MECP (34,35).

El tratamiento hormonal de rescate precoz en los pacientes con un TD del PSA corto puede beneficiar su calidad de vida al prolongar su relativamente corto intervalo libre de síntomas asociados a las metástasis óseas.

RADIOTERAPIA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

El manejo de los pacientes con factores predictivos de alto riesgo de recidiva tras PR, así como el mejor tratamiento para las recidivas bioquímicas permanece sin aclarar. El reto está en identificar a los pacientes con alto riesgo de enfermedad microscópica residual local sin micrometástasis, ya que este grupo se beneficiará de tratamientos locales como la RTE (en el lecho prostático) de forma adyuvante o de rescate. Hay varios factores clínicos y patológicos que predicen la recidiva bioquímica tras PR: penetración en la cápsula prostática, márgenes quirúrgicos positivos, PSA preoperatorio elevado y alto grado histológico. En algunos estudios se ha demostrado que los mejores factores predictivos de recidiva bioquímica tras la PR eran un PSA pretratamiento > 10 ng/ml y un Gleason de 7 (36).

RTE ADYUVANTE TRAS PR

Aunque no hay evidencia de que la RTE adyuvante tras PR en los pacientes con factores histológicos de alto riesgo aumente la supervivencia, sí la hay de que en pacientes seleccionados con muchas posibilidades de persistencia local la RTE adyuvante aumenta el control local y bioquímico (37,38) (Tabla II).

Hay dos ensayos aleatorizados fase III, cuyos resultados no han sido todavía publicados, que aleatorizaron tras la PR a observación o RTE pélvica adyuvante: uno realizado por el *Southwestern Oncology Group* (SWOG) (protocolo 9887/INT0086) y otro por la EORTC (estudio 2291). En el estudio del SWOG se incluyeron pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y la dosis de RT fue de 60-64 Gy, mientras que el estudio de la EORTC incluyó cualquier pT3N0 y la dosis de RT fue 60 Gy.

TABLA II

RESUMEN DE LOS DIFERENTES ESTUDIOS QUE ANALIZAN LOS RESULTADOS DE LA RTE DE RESCATE TRAS PR

Autor	Nº de pacientes	Mediana de dosis de RT (Gy)	Momento de valoración tras RT	Supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB)
Nudell et al	68	66,4	3 años	60% PSA < 1 ng/ml
Egawa et al	32	54-60	> 1 año	30%
Garg et al	78	66	3 años	78% PSA < 2 ng/ml
Cadeddu et al	82	64	5 años	10%
McCarthy et al	37	60	3 años	70% (elevación PSA)
Valicenti et al	21	64,8	2,7 años	79% RT > 64,8 Gy
Do et al	60	64,8	3 años	50%
Zelevsky et al	42	64,8	2 años	74% PSA < 1 ng/ml 17% PSA > 1 ng/ml
Morris et al	48	60-64	3 años	47,5%
Crane et al	41	60	5 años	48% PSA < 2,7 ng/ml 0% PSA > 2,7 ng/ml
Medini et al	40	59,5	> 5 años	27%
Syndikus et al	26	52	10 años	54%
Schild et al	27	60-67	3 años	48%
Catón et al	59	60	5 años	30% PSA < 2 ng/ml 5% PSA > 2 ng/ml

RTE DE RESCATE TRAS PROSTATECTOMÍA POR ELEVACIÓN DEL PSA

Investigadores del Johns Hopkins han publicado que una recidiva bioquímica tardía (> de 1 año tras la cirugía) está más en relación con una recurrencia local y una recidiva temprana (< 1 año) con micrometástasis a distancia. Cuando se produce una recidiva bioquímica tras prostatectomía se ha de realizar una reevaluación adecuada (gammagrafía ósea y una TAC o RMN de la pelvis) para determinar el origen de la recidiva. Si se ha comprobado que la recidiva bioquímica tras prostatectomía se corresponde con una recurrencia local, la RTE de rescate (60-67 Gy al lecho prostático) es una opción de tratamiento. La respuesta a la RTE de rescate depende de varios factores: la elevación del PSA, el tiempo de duplicación del PSA y si el PSA era detectable inmediatamente después de la cirugía (39-41).

Recientemente el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* ha actualizado los resultados de la RTC-3D de rescate tras prostatectomía en 115 pacientes con un ascenso de PSA. Las tasas de SLRB actuarial a 4 años, de la supervivencia libre de metástasis a distancia y de

la SG fueron del 46, 83 y 95%, respectivamente. En el análisis multivariante el PSA previo al rescate > 0,6 ng/ml ($p < 0,01$), los márgenes quirúrgicos positivos o cercanos ($p < 0,01$), el grado de Gleason > 7 ($p = 0,01$) y la invasión de las vesículas seminales ($p < 0,01$) fueron factores predictivos independientes para la recidiva bioquímica. Estas cuatro variables se utilizan para estratificar a los pacientes según grupos de riesgo: uno, dos, tres o cuatro factores de riesgo. La SLRB a cuatro años para estos cuatro grupos fueron 94, 55, 21 y 0%, respectivamente.

En ausencia de estudios aleatorizados no se sabe si la RT de rescate por un PSA elevado tiene los mismos resultados que la RT inmediatamente tras la cirugía en pacientes de alto riesgo. Los resultados de un estudio retrospectivo (42) han sugerido que un tratamiento de rescate temprano cuando el PSA no ha ascendido de forma significativa puede tener resultados comparables a la RT adyuvante inmediata. Serán necesarios futuros ensayos.

EL PAPEL DE LA TERAPIA HORMONAL CON LA RTE POSTOPERATORIA

Se han publicado (43) los resultados del análisis de un subgrupo de pacientes del estudio RTOG 85-31, en total eran 139 pacientes con indicación para recibir tratamiento adyuvante postprostatectomía (p. ej. penetración capsular y afectación de las vesículas seminales). Tras la aleatorización, 71 pacientes recibieron RT (60-65 Gy) con SA inmediata (goserelina desde la última semana de la RT), 68 pacientes recibieron RT sola con SA instaurada en el momento de la recidiva. En el grupo de pacientes postprostatectomía, la SLRB (PSA < 0,5 ng/ml) a 5 años fue del 65% en los pacientes que se les administró RT y SA inmediata frente al 42% en los tratados con RT sola y SA en el momento de la recidiva.

Dos estudios aleatorizados de la RTOG están en la actualidad evaluando el uso de terapia hormonal a largo plazo como tratamiento junto a la RT postoperatoria en pacientes con elevación del PSA (63-66 Gy al lecho prostático en tumores pT2-T3 y/o márgenes quirúrgicos positivos) (RTOG 9601) y con PSA indetectable en pacientes de alto riesgo (afectación capsular y grado de Gleason 7 o mayor, márgenes quirúrgicos positivos o invasión de las vesículas seminales) (RTOG 0011).

RESPUESTA A LA DOSIS DE RTE

Valicenti y cols. (44) publicaron los resultados de 86 pacientes con estadio pT3N0 que recibieron RT tras la PR (55,8 a 70,2 Gy, dosis mediana de 64,8 Gy) al lecho prostático y a las vesículas seminales. Los autores llegaron a la conclusión de que las dosis mayores de RT postprostatectomía eran más efectivas en pacientes con niveles de PSA postquirúrgicos de menos de 2 ng/ml. Sin embargo, los pacientes con niveles mayores de PSA se beneficiaron menos de la RT con altas dosis y, por lo tanto, debería considerarse el tratamiento hormonal.

MORBILIDAD DE LA RTE TRAS LA CIRUGÍA

Los escasos datos existentes en la actualidad sugieren que la morbilidad tras la PR y la RT adyuvante es comparable con la observada con la cirugía sola, aparte de la proctitis y la cistitis radioinducidas (45). La incontinencia urinaria de esfuerzo puede ser más frecuente tras la cirugía y RT adyuvante (del 12 al 15%) que con cirugía sola (del 5 al 10%) según algunas publicaciones, en cambio otros grupos (46) no encontraron diferencias en las tasas de incontinencia urinaria ni de estenosis uretral entre los dos grupos. La cistitis o proctitis clínicamente significativas, normalmente tratadas de forma conservadora, se producen en el 5 al 10% de los pacientes tratados con PR y RTE y la estenosis uretral en el 5 al 10%. La impotencia tras la PR se producía en más del 95% de los casos pero, tras la cirugía con conservación de las bandeletas nerviosas, del 60 al 70% de los pacientes tienen una función eréctil satisfactoria. Por el momento es demasiado pronto para valorar el efecto de la RT adyuvante sobre la función eréctil en estos pacientes (47,48).

*MANEJO DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS RADIOTERAPIA**PROSTATECTOMÍA DE RESCATE*

El reto que supone el manejo de la recidiva bioquímica tras RT está en intentar identificar la localización de la recidiva (sistémica, local o ambas a la vez). Deben tenerse en consideración varios factores para seleccionar a los pacientes susceptibles de PR de rescate tras RTE: edad, estado general, extensión clínica de la enfermedad recurrente, estadio inicial, grado de Gleason, PSA inicial y PSA en el momento del rescate (< 10 ng/ml).

Lerner y cols. (49) publicaron el resultado de la prostatectomía de rescate en 132 pacientes por fallo tras RT (mediana de dosis de 64 Gy). La mediana del intervalo entre la finalización de la RT y la cirugía de rescate fue de 38 meses. Entre los pacientes a los que se les realizó una PR la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos fue del 42%. La tasa de supervivencia a los 5 y 10 años fue del 72 y del 64%, respectivamente. Se obtuvo el control local en el 85%. Se produjeron laceraciones rectales intraoperatorias en el 7% de los casos, extravasaciones urinarias en el 14%, infección de las heridas en el 10% y trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar en el 10%.

Estos datos sugieren que, con las mejoradas técnicas quirúrgicas actuales, las tasas de complicaciones asociadas a la PR de rescate deben haberse reducido de una forma significativa. También sería esperable que con las nuevas técnicas de RT (RTC-3D e IMRT), con las que se consigue de forma importante exponer menos volumen de tejido normal a altas dosis de irradiación, las tasas de complicaciones tras cirugía de rescate también se reduzcan.

BRAQUITERAPIA DE RESCATE POR RECIDIVA TRAS RTE

Grado y cols. (50) publicaron los resultados de 49 pacientes que habían sufrido recidivas bioquímicas tras RTE (dosis mediana de 64 Gy), tratados con braquiterapia de rescate con implantes con I-125 o Pd-103. La mediana del nivel de PSA pre-RTE era de 26 y la mediana de seguimiento de 64 meses. La SLRB a 5 años fue del 58% para los pacientes con un nadir de PSA menor o igual a 0,5 y del 21% para los de más de 0,5 ng/ml. Las tasas de complicaciones fueron: hematuria (4%), incontinencia tras RTU (6%), disuria importante (6%), úlceras rectales (4%) y colostomía (2%). Beyer y cols. (51) publicaron los resultados de 17 pacientes a los que se les realizó braquiterapia de rescate por recidiva tras RTE. Entre los pacientes con niveles de PSA anteriores al rescate < 10 ng/ml, la SLRB a 5 años fue del 67% comparada con el 25% en los que tenían un PSA previo al rescate de > 10 ng/ml.

CRIOTERAPIA DE RESCATE POR RECIDIVA TRAS RTE

En pacientes seleccionados se ha conseguido un buen control bioquímico a corto plazo, pero no hay datos a largo plazo. Pisters y cols. (52) han publicado sus resultados en 145 pacientes tratados con crioterapia de rescate en recidivas tras RTE. Se definió como recidiva un nivel de PSA > de 2 ng/ml, y las tasas de SLRB a 2 años fueron del 78% con PSA pre-crioterapia < 10 ng/ml y del 28% con el PSA pre-crioterapia > 10 ng/ml. Las complicaciones halladas fueron altas: incontinencia (73%), obstrucción (67%), impotencia (72%) y dolor peneano severo (8%). También permanece sin aclarar el perfil de seguridad de esta técnica tras RT con escalada de dosis.

HORMONOTERAPIA DE RESCATE POR RECIDIVA TRAS RTE

Aunque varios estudios en el cáncer de próstata localmente avanzado sugieren que la administración temprana de la terapia hormonal se asocia con mejores resultados a largo plazo que la administración tardía (43), no está claro si es necesaria la terapia hormonal cuando se produce la recidiva bioquímica o si sería más prudente la observación. Se ha de tener en cuenta la calidad de vida de los pacientes que van a recibir privación androgénica a largo plazo, ya que produce una serie de síntomas típicos a corto plazo (sofocos, pérdida de la libido, aumento de peso, irritabilidad, sensibilidad mamaria) y, además, el tratamiento a largo plazo produce también osteoporosis, riesgo de fracturas y pérdida del tono muscular.

En los casos hormonorrefractarios, la quimioterapia se ha utilizado con respuestas demostrables, pero ningún estudio ha demostrado que estas respuestas fueran duraderas o que afecten significativamente en la supervivencia.

BRAQUITERAPIA EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

BRAQUITERAPIA DE BAJA TASA SE DOSIS (IMPLANTES CON RADIOISÓTOPOS)

La braquiterapia prostática con implantes permanentes es una forma de radioterapia en que las fuentes radiactivas (Iodo-125 y Paladio-103) se colocan en el interior de la glándula prostática mediante agujas que son guiadas a través del periné por un sistema ecográfico transrectal. El objetivo es administrar una dosis de radiación absorbida suficiente para eliminar el tejido tumoral y respetar relativamente la uretra y los tejidos periprostáticos, para conseguir resultados semejantes a los de la prostatectomía con menos secuelas y complicaciones postratamiento (53).

La braquiterapia prostática con implantes permanentes está indicada en tumores de próstata órgano-confinados. Los criterios de inclusión son: estadios T1- T2a, Gleason ≤ 6 , PSA < 10 ng/mL y volumen prostático < 50 cc. Los criterios de exclusión son: esperanza de vida inferior a 5

años, obstrucción uretral severa, metástasis a distancia, riesgo anestésico ASA IV o RTU amplia previa (54).

En los estudios que publican los resultados a largo plazo de la braquiterapia prostática, la SLRB a 5 años es del 63 al 88% en pacientes seleccionados tratados sólo con braquiterapia (55). La SLRB a 5 años en pacientes tratados con radioterapia externa y braquiterapia es del 72 al 88% (56,57).

CORRESPONDENCIA:

Luis Aznar García
Unidad de Oncología Radioterápica
Hospital Rúber Internacional
C/ La Masó, 38. Mirasierra
28034 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagshaw MA, Kaplan HS, Sagerman RH. Linear accelerator supervoltage therapy. VII. Carcinoma of the prostate. *Radiology* 1965; 85: 121-9.
2. Bagshaw MA. Definitive megavoltage radiation therapy in carcinoma of the prostate. In: Fletcher GH, ed. *Textbook of Radiotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973. p. 752-67.
3. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, Asbell SO, Pilepich MV, Owen JB. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: Long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 39-45.
4. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose-response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1011-8.
5. Munro TR, Gilbert CW. The relation between tumour lethal doses and the radiosensitivity of tumour cells. *Brit J Rad* 1961; 34: 246-59.
6. Zagars GK, Pollack A, Smith LG. Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3, Nx/N0, M0) adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 809-19.
7. ICRU Report No. 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
8. Fuks Z, Leibel S.A, Kutcher GE, Mohan R, Ling CC (1991a). Three dimensional conformal treatment: a new frontier in radiation therapy. In: DeVita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991. p. 151-72.
9. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (5): 1097-105.
10. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. The impact of dose escalation on local control and disease-free survival in 1100 patients with localized prostate cancer treated by three-dimensional conformal radiation therapy. *J Urol* (submitted). *J Urol* 2001; 166 (3): 876-81.
11. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-41.
12. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The treatment of localized prostate cancer with three-dimensional conformal and intensity modulated radiation therapy at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. In: Purdy J, Grant III W, Palta J, Butler B, Perez C. *3D Conformal Radiation Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy in the Next Millennium*. Madison, WI: Advanced Medical Publishing, 2000 (in press).
13. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (5): 1111-6.
14. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166 (3): 876-81.
15. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (5): 1111-6.
16. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RT) trial 8531 evaluating the potential benefit of androgen suppression therapy following standard radiation therapy for unfavorable prognosis prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 937-46.
17. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III Radiation therapy Oncology Group (RTOG) 86-10 of Androgen Deprivation Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate. *IJROBP* 2001; 50: 1243-52.
18. Shipley WU, Lu JD, Pilepich MV, Roach M, Masic JB, Sause W, et al. Does neoadjuvant hormone treatment compromise subsequent androgen suppression in prostate cancer patients who fail initial radiation therapy: a secondary analysis of RTOG 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48; 169, Abstract 115, 2000.
19. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, et al. Improved Survival in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Radiotherapy and Goserelin.

- New Eng J Med 1997; 337: 295-300.
20. Hanks GE, Lu J, Machtay M, Venkatesan V, Pinover W, Byhardt R, et al. RTOG Protocol 92-02: A Phase III Trial of the use of Long Term Androgen Suppression Following Neoadjuvant Hormonal Cyoreduction and Radiotherapy for Locally Advanced Carcinoma of the Prostate. Proceedings of ASCO 2000 Abstract #1284, JCO 19: 327a, 2000.
 21. Roach M, Lu JD, Lawton C, Hsu I-C, Machtay M, Seider MJ, et al. A Phase III Trial Comparing Whole Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Preliminary Analysis of RTOG 9413. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: (Abstract).
 22. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. J Urol 2002; 167: 112-6.
 23. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. Br J Urol 2002; 90: 561-6.
 24. D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, et al. Biochemical Outcome Following External Beam Radiation Therapy With Or Without Androgen Suppression Therapy For Men With Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA 2000; 284: 1280-3.
 25. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. Oncology 2001; 8: 1049-59.
 26. Crook JM, Ludgate C, Lim J, Perry G, Malone S, Eapen L, et al. Preliminary report of a multi center Canadian phase III randomized trial of 3 months vs 8 months neoadjuvant androgen ablation prior to standard dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 134 (Abstract).
 27. D'Amico AV, Saegaert T, Chen MH, Renshaw AA, George D, Oh W, et al. Initial Decline in Hemoglobin Level During Neoadjuvant Androgen Suppression Therapy Predicts PSA Outcome following Radiation and Androgen Suppression Therapy in Patients with Intermediate and High-Risk Prostate Cancer. Cancer 2002; 95: 275-80.
 28. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. J Urol 2000; 163: 1632-42.
 29. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, et al. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer. Data from the CaPSURE Database. J Urol 1998; 160: 1398-404.
 30. D'Amico AV. Predicting prostate-specific antigen recurrence established: now, who will survive? J Clin Oncol 2002; 20: 3188-90.
 31. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural History of Progression after PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. JAMA 1999; 281: 1591-6.
 32. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. Mayo Clin Proc 2001; 76: 576-81.
 33. Sartor CI, Strawderman MH, Lin XH, Kish KE, McLaughlin PW, Sandler HM. Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 941-7.
 34. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of Prostate Cancer Specific Survival Following radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 4567-73.
 35. D'Amico AV, Moul J, Carroll P, Sun L, Lubeck D, Chen M. Surrogate Marker For Prostate Cancer Specific Mortality Following Radical Prostatectomy Or Radiation Therapy. J Urol 2003; 169: 458; Abstract 1716.
 36. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. J Urol 1998; 160: 2096-101.
 37. Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz LR. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: Ten-year update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 37-43.
 38. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 53-8.
 39. Schild SE, Wong WW, Grado GL, et al. Radiotherapy for isolated increases in serum prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. Mayo Clin Proc 1994; 69: 613-9.
 40. Wu JJ, King SC, Montana GS, et al. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 317-23.
 41. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2001; 19: 1030-9.
 42. McCarthy J, Catalona W, Hudson M. Effect of radiation therapy on detectable serum prostate specific antigen levels following radical prostatectomy: early versus delayed treatment. J Urol 1994; 151: 1575-8.
 43. Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. Urology 1999; 54: 495-502.
 44. Valicenti RK, Ismail MT, Petersen RO, et al. Durable Efficacy of Early Postoperative Radiation Therapy for pT3N0 Prostate Cancer: The Importance of Radiation Dose. Urology 1998; 52: 1034-40.
 45. Schild SE, Wong WW, Grado GL, et al. Radiotherapy for isolated increases in serum prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. Mayo Clin Proc 1994; 69: 613-9.
 46. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: Results of a prospective randomized study. J Urol 1998; 159: 164-6.
 47. Syndikus I, Pickles T, Kostashuk E, et al. Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control. J Urol 1996; 155: 1983-6.
 48. Formenti SC, Lieskovsky G, Simoneau AR, et al. Impact of moderate dose of postoperative radiation on urinary incontinence and potency in patients with prostate cancer treated with nerve sparing prostatectomy. Urol 1996; 155: 616-9.
 49. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. J Urol 1995; 154 (3): 1103-9.
 50. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. Urology 1999; 53: 2-10.
 51. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. Urology 1999; 54 (5): 880-3.
 52. Pisters LL, Perrotte P, Scott SM, et al. Patient selection for salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Clin Oncol 1999; 17 (8): 2514-20.
 53. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 1261-6.
 54. Nag S, Beyer D, Friedlands J, Grimm P, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Rad Oncol Biol Phys 1999; 44 (4): 789-99.
 55. Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, et al. Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate: a preliminary report of 434 patients. Urology 1998; 51: 796-803.
 56. Blasco JC, Grimm PD, Sylsverster JE, et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 for prostate carcinoma. Radiother Oncol 2000; 57: 273-8.
 57. Branchman DG, Thomas T, Hilbe J, et al. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results for a single practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 111-7.

Cirugía radical del cáncer de próstata

A. SILMI MOYANO, I. FUENTES MÁRQUEZ, F. CRESPI MARTÍNEZ¹, E. HERNÁNDEZ SÁNCHEZ,
F. J. GONZÁLEZ GARCÍA²

Cátedra y Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. ¹Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. ²Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

RESUMEN

La incidencia y mortalidad causada por el carcinoma de próstata han provocado constantes esfuerzos por mejorar los resultados obtenidos con los tratamientos más convencionales, así como la aparición de nuevas técnicas terapéuticas que pretenden disminuir el índice de complicaciones asociadas manteniendo las tasas de resultados favorables. Pese a ello la cirugía radical de próstata se mantiene como una de las opciones de primera elección para el tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Tratamiento. Cirugía.

ABSTRACT

The incidence and mortality of prostate carcinoma has led to continuous efforts to improve the results obtained with conventional treatment modalities, as well as to the development of novel therapeutic techniques aimed at a reduction of associated complication rates while keeping favorable result rates. Despite this, radical prostate surgery is still a first-choice option for the treatment of organ-confined prostate cancer.

KEY WORDS: Prostate cancer. Treatment. Surgery.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma prostático es en la actualidad el tipo de neoplasia más frecuente y el segundo responsable de muerte por cáncer en los hombres de EE.UU. y Europa (1).

El tratamiento de elección para los pacientes con cáncer de próstata localizado ha sido durante muchos años la cirugía radical, no estando indicada su realización cuando la enfermedad se encuentra localmente avanzada y/o diseminada. Sin embargo, en los últimos años, debido a los avances que se han producido en las técnicas no quirúrgicas, el tratamiento de la enfermedad localizada presenta nuevas posibilidades que se plantean con cierta controversia. La experiencia acumulada últimamente presenta como opciones terapéuticas actuales la prostatectomía radical, la radioterapia conformacional, la braquiterapia, la crioterapia y la actitud expectante (2).

La evaluación exacta del estadio clínico es esencial para el éxito del tratamiento del cáncer prostático. Dicho estadiaje actualmente se basa en los hallazgos del tacto rectal, nivel sérico del antígeno prostático especí-

fico (PSA), la biopsia prostática ecodirigida y diversas exploraciones radiológicas. Pero pese a la combinación de todas ellas el porcentaje de pacientes infraestadiados sigue siendo significativo.

Existen numerosos programas de investigación en marcha con nuevos marcadores, así como desarrollos de *hardware* y *softwares* que aumentarán la resolución espacial y potenciará la calidad de las imágenes en resonancia magnética y ecografía transrectal. Aún más innovadoras resultan las técnicas denominadas "de imágenes biológicas", que evalúan los cambios metabólicos y de perfusión/difusión en la glándula prostática. Se trabaja también en mejorar modelos estadísticos, como las redes neuronales, para el procesamiento de la información, con el objetivo de facilitar la interpretación de grupos de datos amplios (3).

Hoy en día los pacientes llegan a la consulta con un mayor grado de información acerca de su patología y posibles tratamientos. Es fundamental establecer una buena comunicación médico-paciente exponiéndose todas las opciones posibles ajustadas al caso concreto,

con sus indicaciones y sus potenciales complicaciones. Esto hace que a igualdad de indicaciones, sean las posibles complicaciones de cada técnica uno de los factores implicados más importantes en la decisión que sigue al diagnóstico de cáncer de próstata localizado.

PROSTATECTOMÍA RADICAL

La historia de la cirugía radical del cáncer de próstata abarca más de cien años, y pese a todas las opciones terapéuticas no quirúrgicas que han ido apareciendo se mantiene hoy en día como una de las opciones de elección para la curación de esta enfermedad.

Inicialmente esta cirugía fue descrita a través de un abordaje perineal, sufriendo con los años constantes modificaciones por numerosos cirujanos. Una de las primeras publicaciones data de 1905, en la que Young describe los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con carcinoma prostático a los que realizó una prostatectomía radical perineal (4). En 1947, Millin describió el abordaje abdominal, haciendo la técnica menos compleja por la mayor familiaridad de la mayoría de los urólogos con la anatomía retropúbica (5). En Europa esta es la técnica que goza de mayor aceptación, al permitir un control precoz de la pérdida sanguínea, realizar una linfadenectomía o la preservación de los paquetes neurovasculares cuando se encuentre indicado. Sin embargo, numerosos urólogos han ido redescubriendo la vía perineal, al mejorar el acceso y disponer de nuevo instrumental que facilita la técnica. En los últimos diez años se ha ido abriendo paso la prostatectomía laparoscópica, con resultados iniciales prometedores.

Para la realización de la cirugía radical prostática es necesaria la evaluación anestésica preoperatoria del paciente para la anestesia general. Asimismo, en las horas previas es recomendable la pauta de un enema de limpieza, profilaxis antibiótica y tromboembólica con heparina de bajo peso molecular, quedando en dieta absoluta seis horas antes de la cirugía programada.

Aunque la mejoría en la técnica ha disminuido la pérdida sanguínea asociada a la extirpación radical de la glándula prostática, no es infrecuente la necesidad de transfusión en el postoperatorio inmediato. En los últimos años se están potenciando los programas de autotransfusión, que se deben poner en marcha desde la consulta al dar la orden de ingreso.

El intervalo de tiempo óptimo que se debe esperar entre la biopsia prostática y la cirugía radical no está bien definido, pero la mayoría de los autores coinciden en un periodo mínimo de 8-10 semanas para evitar una mayor complejidad técnica dada por la presencia de adherencias inflamatorias y hematomas periprostáticos (6).

En el contexto de la cirugía radical prostática, independientemente de la técnica empleada, desde un principio se ha tenido claro que la linfadenectomía iliobutratriz tenía como único objetivo localizar a aquellos pacientes con micrometástasis, en los que la realización de la cirugía radical no va a mejorar la supervivencia. El análisis de los resultados obtenidos con esta cirugía a lo largo de los años ha conducido a disminuir las indica-

ciones de la linfadenectomía, no realizándose en la actualidad a los pacientes con un PSA menor de 10 ng/dl o menor de 20 ng/dl con un Gleason menor de 6 (7). Es lógico comenzar por el lado que ha resultado positivo en la biopsia prostática previa, en el que el tacto rectal es más sospechoso o en el que parecen palparse ganglios de mayor consistencia. El límite superior lo marca la bifurcación de la arteria iliaca común, disecando la vena iliaca externa hasta el conducto femoral, respetando el nervio obturador.

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBLICA

Con los años se han producido mejoras en el conocimiento de la anatomía periprostática que ha permitido una técnica quirúrgica más cuidadosa y con un menor índice de complicaciones asociadas.

La incisión apropiada es una laparotomía media infraumbilical, con apertura de los músculos rectos y de la fascia transversal llegando al espacio de Retzius. Dependiendo de la dirección que se siga en la disección de la próstata se reconocen dos técnicas de cirugía retropúbica: ascendente y descendente.

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBLICA ASCENDENTE (8)

Una vez situados en el espacio de Retzius con la ayuda de una valva se desplaza en dirección craneal la vejiga para exponer la cara anterior de la próstata. El primer paso es la sección del *complejo de la vena dorsal del pene*. Tras la liberación del tejido fibroadiposo que la cubre, se expone la fascia endopélvica, los ligamentos puboprostáticos y el complejo de la vena dorsal del pene. Para el control de dicho pedículo vascular se realiza una incisión a cada lado de la fascia endopélvica, lejos de la próstata para evitar lesionar los plexos laterales, desinsertando entonces los ligamentos puboprostáticos de su fijación en la sínfisis del pubis (Fig. 1-A). Una vez reconocida la uretra por la palpación del catéter uretral mediante maniobra digital, se rodea el complejo dorsal pasando un *clamp* por el espacio avascular localizado entre la cara posterior del paquete vascular y la cara anterior uretral. La sección del complejo dorsal, previa ligadura del mismo con sutura reabsorbible, permite acceder al ápex prostático. Para disminuir al máximo los márgenes positivos a este nivel es importante seccionar el plexo venoso a unos 3-4 mm del vértice, evitando movilizar de forma excesiva el complejo para no deformar el esfínter estriado, lo que puede favorecer la incontinencia posterior.

En este momento se tiene el campo preparado para poder visualizar correctamente la unión prostatouretral, lo que es fundamental para realizar de forma correcta la *sección de la uretra*. Mediante desplazamiento inferior de la próstata se expone la cara anterior uretral iniciando en ella con bisturí frío cerca del ápex prostático y exteriorizando la sonda (Fig. 1-B). Antes de completar la sección uretral es útil dejar dados los puntos de la cara anterior para la anastomosis posterior. Estos puntos se dejan fiados y protegidos con un paño para su uso posterior.

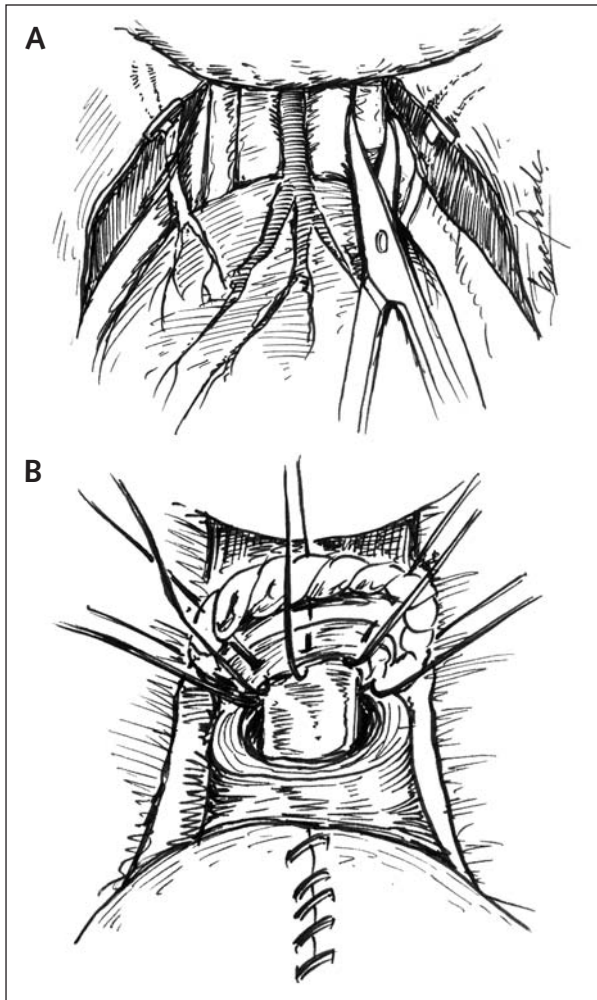


Fig. 1.

La liberación se prosigue por las caras laterales y posterior del vértice prostático, seccionando las fibras musculares que se extienden desde el ápex hasta el rafe fibroso del núcleo central del periné. Este complejo incluye diversas estructuras que trabajan de forma integrada y coordinada para mantener la continencia, de ahí la importancia de realizar una disección apical lo más cuidadosa posible dejando la máxima longitud de uretra membranosa.

Se continúa la liberación por el plano creado entre la pared anterior del recto y la fascia de Denonvilliers que cubre la próstata. La apertura en la línea media de esta fascia permite visualizar las vesículas seminales, cuya extirpación se incluye en la cirugía radical. La glándula queda fijada por sus bordes laterales a la fascia pelviana lateral, que se ha de seccionar desde el vértice prostático al cuello vesical. Entre ligaduras se van seccionando los vasos posteriores así como los pedículos laterales de la próstata.

El haber llevado a cabo una disección apical cuidadosa, permite la identificación de los paquetes neurovasculares que discurren en posición dorsolateral respecto a la próstata, alejándose de ella a medida que se acercan a la base, donde el riesgo de lesión es menor. La técnica de *preservación de los haces neurovasculares* debe reservarse a pacientes seleccionados con un volu-

men tumoral pequeño y siempre que no se comprometa la radicalidad de la cirugía (Fig. 2-A).

Se procede ahora a la *sección del cuello vesical* en su cara anterior hasta identificar la mucosa vesical. Tras vaciar el globo de la sonda se une el extremo vesical con el uretral, traccionando de esta forma de la pieza quirúrgica. Se completa la sección en toda la circunferencia del cuello evitando lesionar el trigono y las fibras musculares del cuello para mantener su funcionalidad. La presencia de carcinomas de la base o de próstatas muy voluminosas puede impedir el mantenimiento de la integridad del cuello (Fig. 2-B).

Liberada la próstata de la vejiga y de sus pedículos

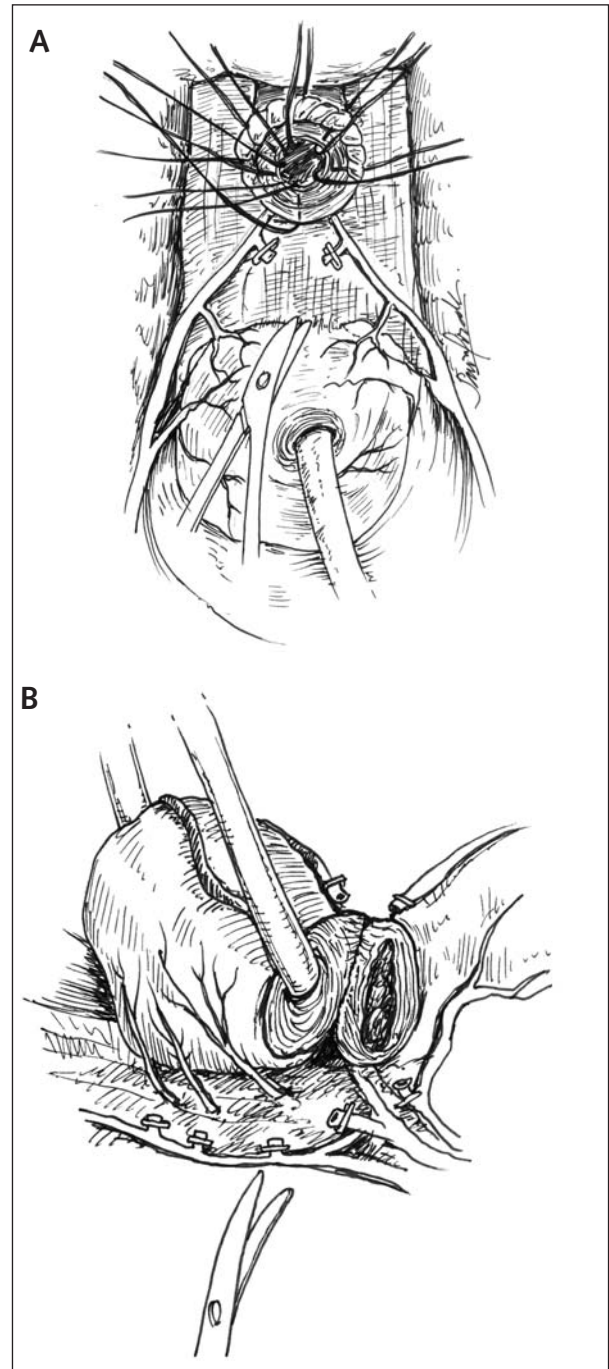


Fig. 2.

laterales, se procede a la sección de los conductos deferentes y vesículas seminales ligando en su extremo la rama arterial que las nutre lo que permite la exteriorización de la pieza quirúrgica (Fig. 3-A).

Una vez extirpada la pieza se *reconstruye el cuello vesical* para adaptarlo a la nueva anastomosis que se va a realizar. Con puntos reabsorbibles sueltos se cierra el cuello comenzando por la comisura posterior, dejando la mucosa exteriorizada, hasta dejar un calibre similar al del

dedo índice del cirujano (Fig. 3-B). Se pasa una sonda de 18F permitiéndole identificar la uretra con la ayuda de los puntos dados en su cara anterior en un paso previo. Una vez dados los puntos de la cara posterior uretral se introduce la sonda en vejiga y se llevan los puntos uretrales al cuello vesical, realizando una *anastomosis mucocomucosa vesicouretral sin tensión* (Fig. 3-C) (9).

Se finaliza la cirugía con la comprobación de la hemostasia y la colocación de un drenaje, a caída libre o con leve vacío según las preferencias del cirujano.

Durante el acto quirúrgico la complicación más frecuente y temida es la hemorragia, más frecuentemente de origen venoso, procedente del complejo de la vena dorsal, los pedículos laterales o de la liberación vascular realizada para la linfadenectomía iliobuturtriz. Durante la misma además es imprescindible comprobar la indemnidad del nervio obturador para evitar que quede inadvertida la sección del mismo. Cada vez más infrecuente es la lesión rectal que se resuelve en la mayoría de los casos con sutura primaria, quedando reservada la colostomía para lesiones más extensas o casos de fibrosis por radioterapia previa.

PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA DESCENDENTE (8)

Esta técnica comparte la mayoría de los pasos con la anteriormente descrita, variando únicamente la dirección de la disección. La sección se inicia en el cuello vesical pero previamente para minimizar la pérdida sanguínea se dan puntos de hemostasia craneal al cuello, en los pedículos laterales prostáticos y en el borde medial de la incisión en la fascia endopélvica hasta la vejiga, en ambos lados. La localización de los conductos deferentes nos lleva hasta la cara posterior prostática, las vesículas seminales y la base de la glándula.

Para abordar el ápex se libera, liga y secciona el complejo dorsal de la vena del pene. Se procede a la sección uretral dando los puntos para la anastomosis. Una vez exteriorizada la pieza, se reconstruye el cuello vesical, dejando evertida la mucosa y se restablece la continuidad.

EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

Durante las primeras 12 horas del postoperatorio se recomienda mantener una vigilancia más estricta, con controles analíticos. El paciente por lo general comienza a probar tolerancia al día siguiente de la intervención, iniciando progresivamente la deambulacion. La retirada del drenaje se realiza cuando el débito es menor de 50 cc. En los primeros días del postoperatorio se mantiene la profilaxis con heparina de bajo peso molecular y se recomienda la deambulacion precoz, con el fin de prevenir y disminuir las tasas de tromboflebitis y tromboembolismo pulmonar asociadas a esta cirugía.

Habitualmente el paciente es dado de alta a los 5-7 días de la cirugía, quedando citada la primera revisión a las 3 semanas de la misma para la retirada de la sonda uretral. Inicialmente se realizaba de rutina una cistouretrografía previa a la retirada de la sonda, pero la experiencia acumulada sólo la hace recomendable en casos

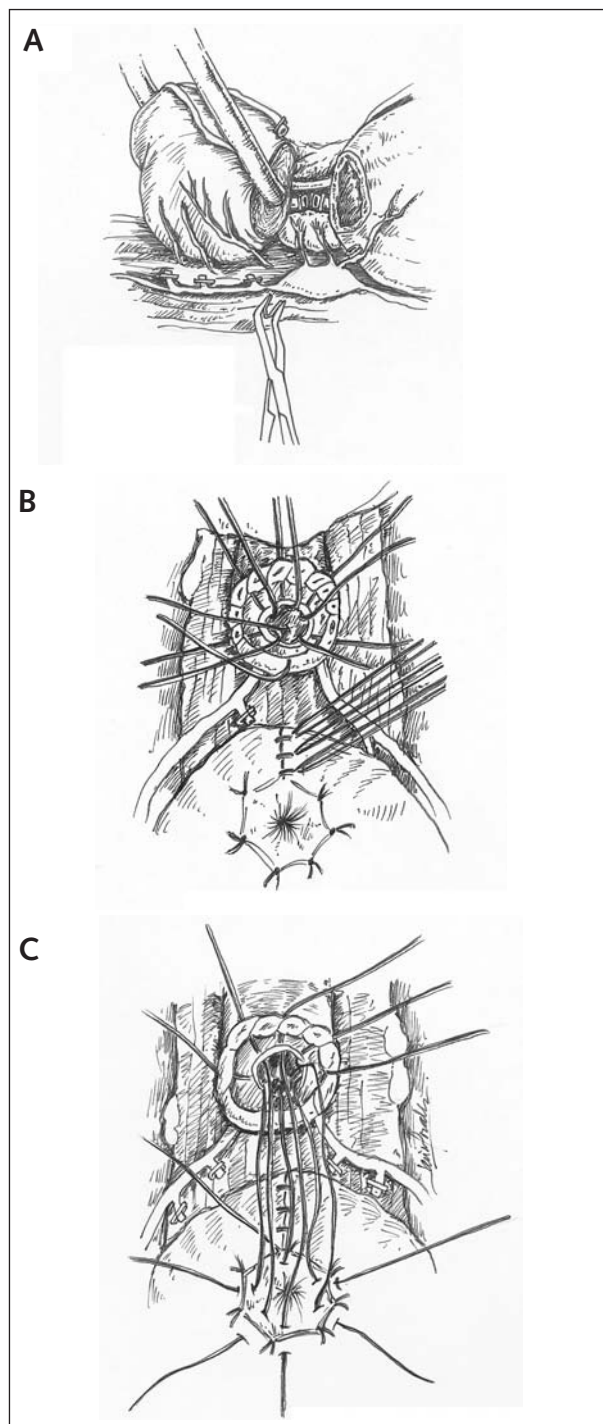


Fig. 3.

especiales (10). La mayor garantía para evitar dehiscencia de la anastomosis es el buen funcionamiento de la sonda durante este periodo.

De todas las complicaciones descritas posiblemente la que genera más ansiedad en el paciente es la incontinencia urinaria. Los porcentajes de incidencia publicados son muy variables y difíciles de comparar al no ser universal la definición de incontinencia y no valorarse el tiempo de su duración. Las cifras de incontinencia total varían de un 0 a un 12,5% (6). La realización de una técnica quirúrgica cuidadosa con un mejor conocimiento de la anatomía de la uretra proximal ha disminuido la incidencia de esta complicación, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el abordaje retropúbico o perineal. Entre los mecanismos responsables de su aparición destacan la lesión esfinteriana, la inestabilidad del detrusor y/o una pérdida de compliance u obstrucción residual, no siendo extraño que aparezcan implicados varios de ellos en un mismo paciente.

Desde el punto de vista urodinámico aparece en un 88% de los casos la lesión esfinteriana, seguida de la inestabilidad del detrusor en el 33,7% (11). Para prevenir la incontinencia esfinteriana parece fundamental realizar una disección apical lo más cuidadosa posible, sin que la preservación de las bandeletas neurovasculares parezca influir. La aparición de una incontinencia leve-moderada con los esfuerzos tras la retirada de la sonda es relativamente frecuente, y presenta en la mayoría de los casos una evolución favorable. La realización de ejercicios para reforzar la musculatura perineal acelera la mejoría. En los pacientes con incontinencia esfinteriana severa el tratamiento de elección es la colocación de un esfínter artificial, que alcanza buenos resultados en el 80-90% de los casos. El uso de fármacos anticolinérgicos mejora la calidad de vida en los pacientes con grado importante de inestabilidad asociada.

Otra de las consecuencias de la cirugía radical de próstata que afecta en mayor medida la calidad de vida de los pacientes es la pérdida de la potencia sexual, producida por la lesión de los paquetes neurovasculares y en menor medida por compromiso vascular. La técnica de preservación de los haces neurovasculares descrita por Walsh disminuye las tasas de disfunción eréctil posterior, incluso realizándola de forma unilateral (12). Los pacientes en los que no se encuentre indicada dicha técnica serán candidatos al tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y en ausencia de respuesta a las inyecciones intracavernosas de prostaglandinas (13).

Relacionada también con la técnica quirúrgica se encuentra la aparición de contractura del cuello vesical. En los primeros años de esta cirugía se usaba sutura no reabsorbible para la ligadura del complejo de la vena dorsal lo que provocaba estenosis de la anastomosis con mayor frecuencia, de ahí que se haya abandonado su uso. Influyen también negativamente una mala aposición muco-mucosa y la presencia de fuga urinaria en los primeros días. Desde el punto de vista clínico se manifiesta inicialmente con sintomatología miccional obstructiva, evolucionando posteriormente a una incontinencia por rebosamiento. El tratamiento se inicia con dilataciones y en caso de mala respuesta se encuentra indicada el tratamiento quirúrgico endoscópico con la

realización de un corte a las 12 horas del horario endoscópico con el cuchillete de Collins, seguido de un programa de dilataciones periódicas.

PROSTATECTOMÍA RADICAL PERINEAL

Aunque inicialmente la prostatectomía radical perineal no gozó de gran aceptación, los años han demostrado que esta vía aporta una serie de ventajas que pueden ser muy útiles en determinados pacientes. El hecho de no acceder a la cavidad abdominal influye claramente en un postoperatorio más sencillo con menor dolor y compromiso respiratorio, pero impide la realización de la linfadenectomía en el mismo acto quirúrgico. Sin embargo, la restricción en las indicaciones para la linfadenectomía así como su realización por laparoscopia han facilitado el resurgir de esta técnica (14).

Se encuentra especialmente indicada en pacientes obesos en los que la vía retropúbica es muy compleja. Son contraindicaciones para la misma la presencia de una anquilosis severa de cadera que impida la correcta colocación del paciente, el antecedente de cirugía prostática previa y se desaconseja su realización en próstatas de gran volumen.

TÉCNICA QUIRÚRGICA (15)

El paciente se coloca en una posición de litotomía forzada, en decúbito supino llevando el sacro al borde de la mesa, elevando el mismo mediante la colocación de las piernas en soportes adecuados. El desplazamiento del paciente se realiza con precaución para no poner en peligro la asistencia respiratoria, protegiendo igualmente las piernas para evitar lesiones nerviosas o vasculares (Fig. 4-A).

Se incide en el periné dibujando una U invertida, 1 cm por encima del ano, extendiéndose posterolateralmente quedando sus extremos mediales a las tuberosidades ilíacas. Previamente se debe haber sondado al paciente o, lo que es ideal, haber pasado un separador tractor de Lowsley para movilizar posteriormente la próstata y hacerla más accesible (Fig. 4-B).

Se continúa con la apertura por planos seccionando la fascia perineal superficial y la musculatura central del periné. El reconocimiento de estas estructuras en ocasiones no es fácil, pero es fundamental localizar la fascia rectal anterior para mediante disección roma crear el plano rectouretral hacia el vértice prostático. Este plano puede presentar desde escasas adherencias hasta una gruesa banda fibromuscular, pero su sección lleva a poder desplazar caudalmente el recto y así reconocer los bordes posteriores y laterales de la próstata hasta llegar a la unión vesicoprostática (Fig. 5).

Por otro lado se libera la uretra membranosa distal al vértice prostático, pasando un *clamp* y seccionando la uretra que se deja referenciada con un punto. El abordaje perineal proporciona una exposición de la anatomía vesicoprostática excelente, facilitando el reconocimiento de las estructuras para la realización de la anastomosis vesicouretral mucomucosa impermeable y sin tensión (Fig. 6-

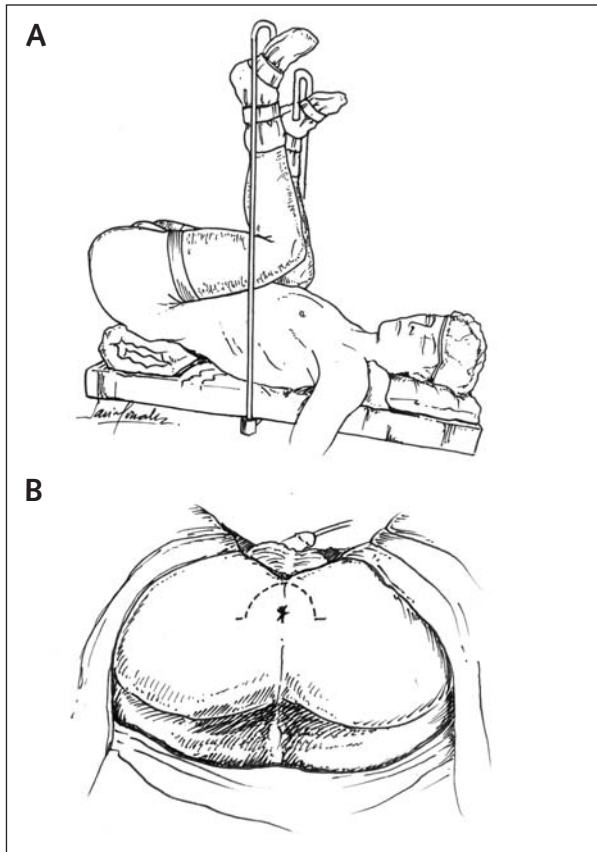


Fig. 4.

A). En determinados momentos de la cirugía la visualización del campo puede comprometerse por la aparición de una hemorragia venosa. No resulta práctico interrumpir la cirugía para intentar controlarlo pues en la mayoría de los casos cede mediante compresión directa.

Una vez abierta la uretra se pasa a vejiga el separador prostático recto de Young o similar, para desplazar en sentido posterior la próstata. A nivel de la unión vesicouretral se incide a las 12 horas, pasando un drenaje de Penrose desde la uretra prostática para la tracción de la pieza, completando la sección del cuello vesical. La presencia de un gran lóbulo medio puede dificultar este paso, de manera que si no es posible su liberación de las fibras del cuello, se independiza del resto de la glándula completando se sección en un paso posterior.

Para acceder a los pedículos prostáticos es necesario abrir la fascia periprostática a las 5 y 7 horas, permitiéndonos su liberación y sección. En este paso es probable lesionar los haces neurovasculares, por lo que si está indicada su preservación es mejor incidir en la fascia periprostática a nivel de la línea media.

De esta manera, la pieza queda anclada únicamente por las vesículas seminales. Identificados los conductos deferentes se seccionan y liberan las vesículas seminales, prestando especial atención a la hemostasia que en este paso puede ser dificultosa por la profundidad que se puede alcanzar en algunos pacientes.

Una vez exteriorizada la pieza quirúrgica se procede a la realización de la anastomosis mediante 4 puntos de

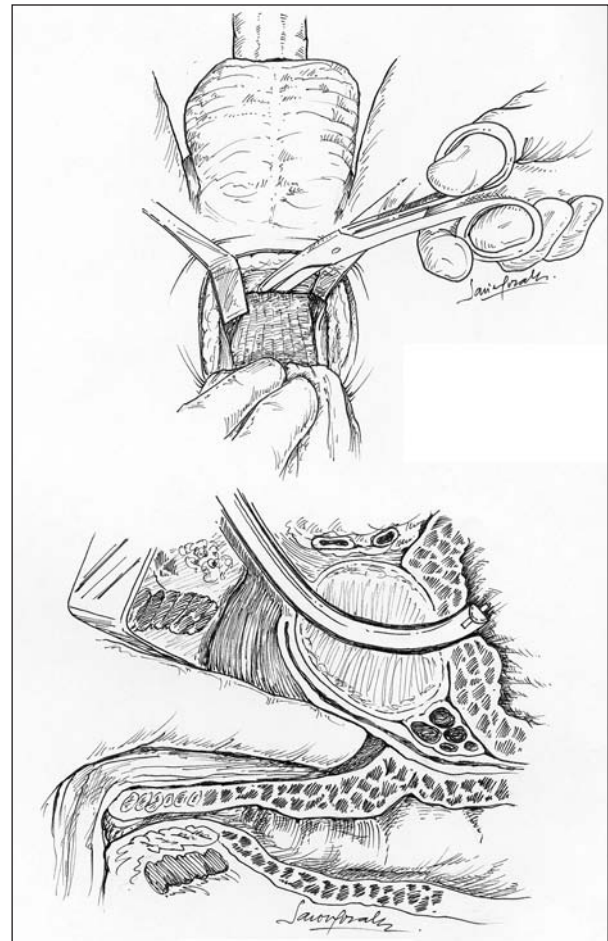


Fig. 5.

sutura reabsorbible, previa adaptación del cuello vesical. En contraste con la vía retropúbica en la que este paso es complejo por la mayor dificultad de visualización y acceso, el abordaje perineal proporciona un campo excelente para realizar la reconstrucción sin tensión. Esto permite una retirada más precoz de la sonda sin riesgos de extravasación ni mayor incidencia de estenosis posteriores (Fig. 6-B).

EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

Se reconocen como ventajas de esta técnica frente a la retropúbica la menor morbilidad de la incisión perineal, con disminución del dolor postoperatorio, así como de la pérdida sanguínea y de la estancia hospitalaria (16).

La pérdida de orina por la herida en los primeros días tras la cirugía obliga a comprobar que la sonda se localiza en la zona más declive de la vejiga, lo que generalmente soluciona el problema. Los escapes con las micciones una vez retirada la sonda se resuelven espontáneamente.

En ocasiones se produce edema de la anastomosis tras la retirada de la sonda llevando al paciente a una retención aguda de orina. Está indicado intentar el sondaje uretral sin forzar con un catéter de pequeño calibre, y si no es posible colocar de forma transitoria un drenaje suprapúbico.

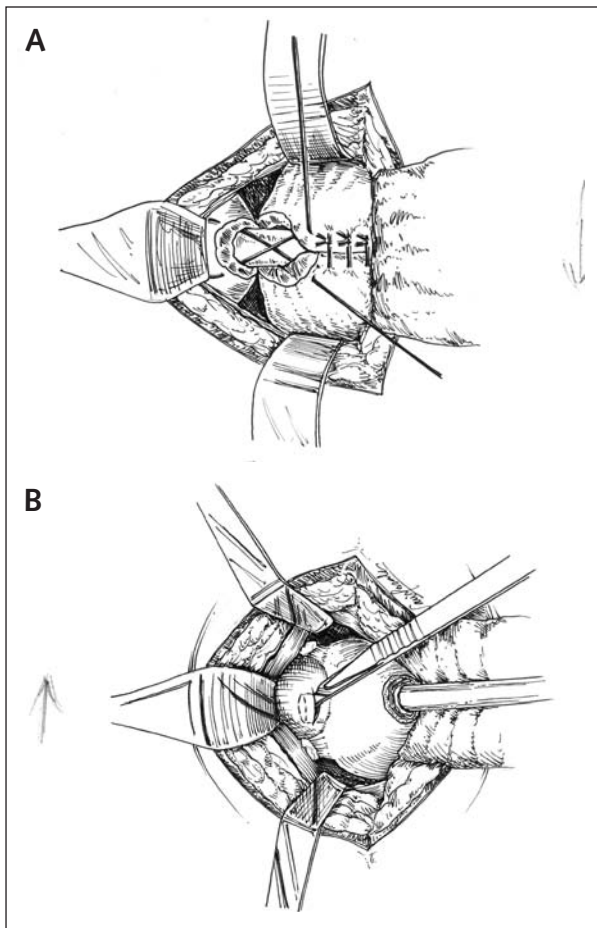


Fig. 6.

co. Cuando la sintomatología obstructiva aparece varios meses después de la cirugía, la causa suele ser la estenosis de la anastomosis, cuyo tratamiento no difiere en nada al expuesto para la prostatectomía retropúbica.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la aparición de incontinencia urinaria y disfunción eréctil posterior, y su manejo es similar al antes descrito para el abordaje retropúbico.

PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA

La prostatectomía radical laparoscópica (PRL) es una técnica quirúrgica desarrollada con la intención de disminuir la morbilidad de la técnica convencional, y para mejorar la precisión quirúrgica. Con la PRL se intenta mejorar la visión durante la cirugía, disminuir la pérdida de sangre, el dolor postoperatorio y la estancia hospitalaria, sin comprometer los resultados oncológicos. Así mismo se intenta mejorar los resultados funcionales en términos de continencia y potencia por una disección más precisa del ápex y de los laterales prostáticos (17). La primera publicación de esta técnica fue de Schuessler a principios de los años noventa, y si bien la describieron como una técnica factible, no la consideraron eficaz (18). Más recientemente, con la mejora de la instrumentación se ha

permitido refinar la técnica y disminuir el tiempo quirúrgico (18).

La PRL transperitoneal (PRLT) se ha convertido en un procedimiento estandarizado y reproducible, dando resultados comparables con la cirugía retropúbica abierta. A pesar de sus muchas ventajas la PRLT está asociada a potenciales complicaciones intraperitoneales, lo que ha llevado al desarrollo de una prostatectomía radical endoscópica totalmente extraperitoneal (PRETE), que combina las ventajas mínimamente invasivas de la laparoscopia con las del acceso retropúbico (19).

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las indicaciones para la PRL son las mismas que para la prostatectomía radical abierta.

La laparoscopia se asocia a un incremento de la presión intraabdominal causado por el neumoperitoneo, y a un aumento de la presión intratorácica. Esto conlleva a una serie de contraindicaciones absolutas para la laparoscopia como son las afectaciones cardíacas importantes (*shunts* intracardiacos, insuficiencia valvular aórtica o mitral severas), elevación de la presión intracraneal o intraocular (por el riesgo de hemorragia a dichos niveles). La insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva severa son contraindicaciones relativas dependiendo de las condiciones individuales del paciente (19). La cirugía transabdominal previa extensa es una contraindicación para la PRLT que se evita con la PRETE (19).

La cirugía prostática abierta previa es una contraindicación absoluta para la PRL (18) para algunos autores, si bien otros llevan a cabo cirugía laparoscópica a pesar de antecedentes urológicos del paciente tales como prostatectomía transvesical, resección transuretral de próstata, incisión en el cuello vesical o deprivación androgénica neoadyuvante (17).

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Han sido Guillonnet y Vallancien quienes han publicado la serie más larga de PRL (20), basada en la técnica que ellos desarrollaron a finales de los noventa en el *Institute Mutualiste Montsouris* de París, y que se ha aceptado como un procedimiento factible y reproducible.

El paciente debe estar cubierto con profilaxis antibiótica con una única dosis de una cefalosporina de tercera generación (17) y con profilaxis antitrombótica adecuada con heparina de bajo peso molecular. Bajo anestesia general se coloca al paciente en decúbito supino, sujeto a la mesa y en Trendelenburg de 15 a 45°. Los brazos deben estar paralelos al cuerpo y las piernas entreabiertas, poniendo entre ellas el monitor de vídeo de la torre de laparoscopia. El cirujano se coloca a la izquierda del paciente, el o los ayudantes a la derecha y se sonda al paciente para facilitar el drenaje continuo de la vejiga (19,21) (Fig. 7-A). Se puede usar un robot controlado por la voz para aguantar y mover al laparoscopio de 0°. Si se usa se coloca en el lado derecho del paciente. Se introduce una aguja de Verres periumbilical y se insufla la cavidad abdominal con dióxido de carbono

no a una presión de 12 a 15 mmHg y se introduce un trocar de 10 mm por donde se pasa una óptica de 0°. Posteriormente se introducen cuatro trocaries más bajo visión directa: uno de 5 mm en la fosa iliaca izquierda a mitad de camino entre la espina iliaca anterosuperior y el ombligo, uno de 10 mm en el punto de McBurney, al cual se le conectará la línea del dióxido de carbono, así la línea de gas se coloca en un trocar diferente al de la lente, evitando así que se empañe. Uno de 5 mm en la fosa iliaca derecha en el margen lateral del músculo recto anterior del abdomen a la altura del ombligo, y uno de 5 mm en la línea media entre el ombligo y el pubis (Fig. 7-B) (17).

DISECCIÓN POSTERIOR

Después de inspeccionar el abdomen para descartar anomalías, se inicia el procedimiento con una incisión en el peritoneo a lo largo de los vasos deferentes por debajo de la cara posterior de la próstata. Para evitar dañar el recto, este puede ser traccionado cranealmente por el ayudante o ser deprimido por la enfermera con una bujía rectal. En el fondo de saco de Douglas el cirujano podrá apreciar la presencia de dos arcos peritoneales por debajo de la vejiga. El más superior representa la localización aproximada de los uréteres y debe ser rechazado. El arco más inferior, próximo a la profundidad de la reflexión peritoneal está formado por el encuentro de los vasos deferentes en la línea media con las vesículas seminales a cada lado (17). El cirujano incide el peritoneo a nivel del arco peritoneal inferior y localiza los deferentes. Después de disecarlos se seccionan con pinza bipolar, encontrando por detrás de ellos la arteria deferencial que debe ser coagulada. Las vesículas seminales pueden ser identificadas en dirección ligeramente lateral y caudal. La disección se debe realizar en la línea media, cercana a las vesículas seminales y próstata para evitar dañar el recto y los uréteres. Posteriormente se disecan hasta movilizarlas completamente, teniendo cuidado de cauterizar con pinza bipolar sus dos arterias mediales.

Al traccionar de las vesículas seminales permite reconocer la fascia de Denonvilliers que bajo la magnificación del laparoscopia presenta unas estrías cefalocaudales, se abren estas estrías de manera horizontal cerca de la ampolla deferencial. Así se visualiza la grasa prerrectal, lo cual asegura un plano para la disección de la cara posterior de la próstata. La disección roma detrás de la próstata asegurará una mejor disección posterior de los pedículos. El límite de disección en este punto es el músculo rectouretral (17).

ABORDAJE ANTERIOR

Se incide en el peritoneo parietal lateral a la vejiga (que puede llenarse con 120 cc de suero para distinguirla mejor) y medial al ligamento umbilical a ambos lados, tomando como límite inferior el deferente. Se accede al espacio de Retzius ampliando la incisión hasta el uraco que es preciso seccionar lo más alto posible para no lesionar la vejiga (21). También es importante liberar a la vejiga de sus adherencias anteriores para evitar la tensión de la anastomosis uretrovesical al final

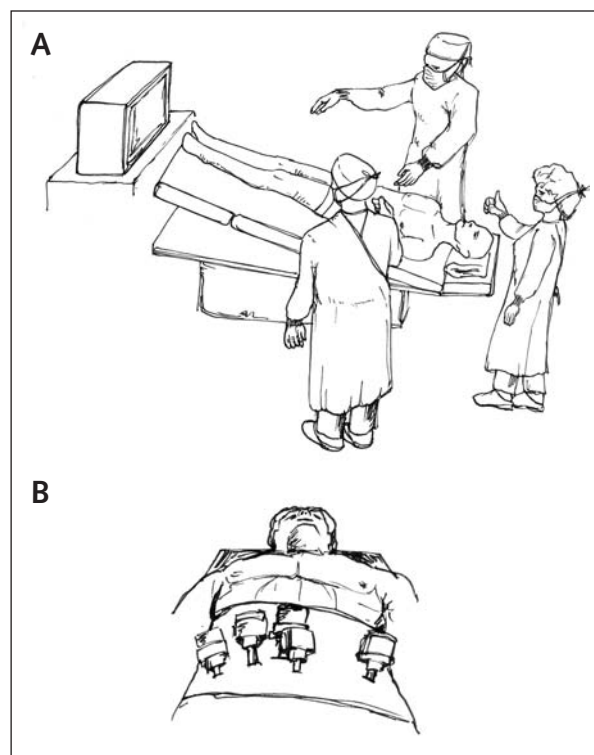


Fig. 7.

de la intervención. Después de la liberación vesical se vacía la vejiga con una jeringa, ya que su vaciado espontáneo nunca es completo dada la posición en Trendelenburg del paciente (17).

Se incide en la fascia endopélvica a ambos lados en su línea de reflexión. Se coagula y secciona la vena dorsal que discurre por encima de la próstata con pinza bipolar. A continuación se seccionan los ligamentos puboprostáticos con tijera curva.

Se liga el plexo venoso dorsal de Santorini situado en la porción anterior de la próstata con una sutura reabsorbible de dos ceros pasada con una aguja del número 36, siendo de ayuda para los diestros pasarla de derecha a izquierda a través del puerto de la derecha, pudiéndose dar un punto en ocho o dos puntos separados. También se puede dar otra sutura del plexo de Santorini de retorno. El complejo venoso dorsal se seccionará más tarde (17).

DISECCIÓN DEL CUELLO VESICAL Y DE LA SUPERFICIE LATERAL DE LA PRÓSTATA

El cuello vesical puede ser fácilmente identificado tras rechazar el tejido graso prevesical. Se realiza una incisión entre el cuello de la vejiga y la próstata, con la ayuda de una ligera tracción de la sonda Foley para identificar mejor el cuello vesical. Después de disecar el cuello vesical a las 12 horas, se retira la sonda hacia el espacio retropúbico (19). Esta maniobra también se puede conseguir mediante el paso de un Beniqué (21). Posteriormente se abre el cuello vesical a las seis horas para visualizar las vesículas seminales y los deferentes previamente disecados. El siguiente paso es disecar los pedículos prostáticos, que se puede

hacer con pinzas bipolares de forma cuidadosa para preservar las bandeletas neurovasculares. Después de la sección de los pedículos la disección entra en un espacio graso pericapsular que contiene las bandeletas neurovasculares, que deben ser preservadas por una incisión de una delgada fascia visceral que recubre la grasa peribandeleta lateralmente y medialmente a los bordes de la fascia de Denonvilliers (17). La disección se extiende hasta el punto en el que las bandeletas entran en la musculatura del suelo pélvico (19).

DISECCIÓN APICAL

Se secciona el complejo de la vena dorsal. Esta sección se realiza primero con coagulación con pinza bipolar y después se secciona tangencialmente para evitar incidir en la superficie anterior de la próstata. Se expone la cara anterior de la uretra y con la ayuda de un Beniqué se corta con corte frío, evitando la electrocoagulación, especialmente con corriente monopolar para evitar lesionar el esfínter externo. La sección del músculo rectouretral deja totalmente libre a la próstata que se deja temporalmente en la fosa paracólica derecha.

ANASTOMOSIS URETROVESICAL

No es necesario evertir mucosa vesical. La anastomosis se puede dar tanto con puntos sueltos como con sutura continua con material reabsorbible de tres ceros que se anuda intracorporal.

La primera sutura se da a las cinco horas, de dentro a fuera de la uretra y de fuera a dentro de la vejiga, anudándose la sutura dentro de la luz de la uretra, la siguiente se da de la misma manera a las siete horas. Posteriormente se dan cuatro nudos más situados a las cuatro, ocho, diez y dos horas y anudados por fuera de la luz. Las dos últimas suturas se dan a las once y a la una hora, de fuera a dentro en la uretra y de dentro a fuera en el cuello, y estas dos suturas no se anudan hasta después de haber pasado una sonda Foley, inflando el balón y comprobando después la estanqueidad de la anastomosis con 120 cc de suero.

SALIDA DEL ABDOMEN

Se pasa una bolsa de endoscopia a través del puerto de 10 mm del punto de McBurney (17) o a través del puerto de 10 mm a nivel umbilical (21), se coloca la pieza en la bolsa y se extrae. La incisión en los puertos de 10 mm puede ser ampliada o no en función del tamaño de la pieza. Las incisiones peritoneales se dejan abiertas, y se introduce un drenaje en la pelvis a través del orificio izquierdo más inferior (17). El drenaje se fija a la piel. Se baja la presión intraabdominal a 5 mmHg. Según criterio del cirujano se puede cerrar la herida umbilical con una aguja de Reverdin o de Carter-Thomason. Se cierran las incisiones y se cubren con un apósito.

COMPARACIÓN DE COMPLICACIONES RESPECTO A LA CIRUGÍA RETROPÚBICA

Realizar un estudio comparativo entre la PRL y la cirugía abierta es difícil por dos razones: primero porque está influenciada por la experiencia de los cirujanos, no siendo válido comparar los resultados de un experimentado cirujano en cirugía abierta con un laparoscopista, y segundo porque la comparación está limitada por las diferencias en el manejo postoperatorio (22).

Rassweiler y cols. compararon los resultados de pacientes tratados con cirugía abierta durante cinco años, con aquellos tratados con cirugía laparoscópica en tres años, enfocando la comparación en datos operatorios, complicaciones y evolución. Clasificaron a los pacientes en tres grupos: en el primero situaron a los pacientes a los cuales habían realizado prostatectomía radical abierta con linfadenectomía bilateral, en el segundo a aquellos en los que se había realizado PRL seguida de linfadenectomía laparoscópica y en el tercero a los que se les había realizado primero la linfadenectomía y después la PRL (23).

El tiempo operatorio era más corto en los del grupo segundo, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre los otros dos grupos (23).

El sangrado fue similar en los dos primeros grupos, pero ostensiblemente inferior en el tercero (23).

La analgesia postoperatoria era significativamente mayor en la cirugía abierta respecto a la PRL, a pesar de que observaron que la medicación requerida para tratar el dolor era similar en los tres grupos en la primera noche postoperatoria, esta disminuía en los días sucesivos en los grupos de PRL, precisando analgesia en el día segundo del postoperatorio el 55% de pacientes sometidos a cirugía abierta, frente al 9% de los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica (23). Otros grupos, no vieron diferencia en la necesidad de analgesia postoperatoria durante el ingreso, pero sí se apreció una menor necesidad de analgésicos vía oral al alta (22).

El tiempo medio de sondaje era también más largo tras cirugía abierta, precisando la PRL llevar la sonda de cinco a siete días (23).

La estancia media hospitalaria también fue más corta en los grupos de PRL, y la convalecencia era más larga tras cirugía abierta (23).

Se apreciaron más lesiones rectales en el grupo de PRL en que se realizaba la prostatectomía previa a la linfadenectomía (3,2 frente a 1,8% en los otros grupos), así como fuga urinaria. Por otro lado la incidencia de linfocela, infección de la herida, y embolismo/neumonía fue mayor en el grupo de la cirugía abierta (23).

La tasa de estrechez de la anastomosis fue mayor en el grupo de la cirugía abierta (15,9%) que en los otros dos grupos (6,4 y 4,1%) (23).

Las tasas de continencia fueron similares en los tres grupos a los doce meses (23).

Otras posibles complicaciones intraoperatorias son lesión ileal o en sigma (0,9%), lesión de los vasos epigástricos (0,8%), lesión vesical (0,6%), ureteral (0,3%) o en vasos iliacos (0,07%) (24).

RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Guillonnet y Vallancien publicaron en abril de 2003 una revisión oncológica tras haber realizado 1.000 PRL. Ellos realizaban linfadenectomía sólo en estadios clínicos T2b, PSA mayor a 10 ng/ml, grado predominante de Gleason 4 o mayor, o más de 3 biopsias positivas de seis realizadas (20). La prostatectomía radical se llevaba a cabo sólo en los casos en que las muestras congeladas fueran negativas (20). Definían como “márgenes quirúrgicos positivos” como el alcance de las células tumorales hasta la superficie prostática que se había tintado previamente, y como “extensión extracapsular” el alcance de las células tumorales hasta el tejido adiposo periprostático, hubiera o no márgenes positivos (20). El protocolo de seguimiento lo realizaron midiendo PSA sérico un mes y medio tras la cirugía, seis meses y anualmente en ausencia de incremento de PSA (20). Los estadios patológicos postquirúrgicos fueron pT2a N0/Nx en un 20,3%, pT2b N0/Nx en un 57,2%, pT3aN0/Nx en un 14,2%, pT3bN0/Nx en un 7,7% y PT1-3 N1 en un 0,6% (20). Tras un seguimiento medio de 12 meses no hubo pacientes que presentasen recurrencia clínica en las entradas de los puertos (20). La localización de los márgenes quirúrgicos positivos fue apical en un 50%, posterolateral en un 30% y en la base prostática en un 20% de los casos (20). El PSA medio de

los pacientes que habían presentado márgenes quirúrgicos positivos era de 12,2 ng/ml, en comparación con 9,5 ng/ml en aquellos que no presentaron márgenes positivos. A los tres años la progresión libre de enfermedad fue de 91,8% para los pT2aN0, 88% para los pT2bN0, 77% para los pT3aN0, 44% para los pT3bN0 y 50% para los pT1-3N1 (20). Se hizo preservación de bandeletas en 656 de los 1.000 pacientes analizados, sin encontrarse impacto significativo en la progresión libre de enfermedad o en los márgenes quirúrgicos en los pacientes con tumor órgano confinado (pT2a y pT2b) (20). En series de prostatectomía radical retropúbica como la publicada por Catalona y Smith se apreciaban unas tasas libres de recurrencia a los 3 años del 93% en pacientes con enfermedad órgano confinada, del 88% en pacientes extensión microscópica extracapsular y márgenes quirúrgicos negativos y del 47% en pacientes con invasión de vesículas seminales (25).

CORRESPONDENCIA:

A. Silmi Moyano
Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Dr. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Dijkman GA, Debruyne FMJ. Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol* 1996; 30: 281-95.
- Zuloaga Gómez A, Jiménez Verdejo A, Gonzalo Jiménez C, Gámez Molina AM. Otras alternativas al tratamiento del carcinoma prostático localizado. En: Tratado de Oncología urológica. Tomo II, 2003. p. 875-88.
- Wilkinson BA, Hamdy FC. Métodos actuales para la estadificación del cáncer de próstata. En: Current Medical Literature, vol 8, nº 1.
- Young HH. The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 315-21.
- Paulson DF. Management of prostatic malignancy. En: DeKernion JB and Paulson DF. *Genitourinary Cancer Management*. Philadelphia: Lea&Febiger, 1987.
- Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy. En: *Campbell's Urology* Eighth Ed 2002; 4: 3080-106.
- Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Eliminating the need of bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol* 1994; 151: 1315-20.
- Schreiter F. La prostatectomía radical retropúbica ascendente. En: *Innovaciones en cirugía urológica*. Hohenfellner, Castiñeiras, Gillitzer y Fichtner, 1999.
- Walsh PC, Quinlan DM, Morton RA, Steiner MS. Radical retropubic prostatectomy. Improved anastomosis and urinary continence. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 679-84.
- Resel Estévez L, Fuentes Márquez I, Moreno Sierra J, Silmi Moyano A. Prostatectomía radical. En: Tratado de Oncología urológica. Tomo II, 2003. p. 809-19.
- Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: an anatomic approach. *NCI Monogr* 1988; 7: 133-7.
- Walsh PC. Radical prostatectomy for treatment of localized prostatic carcinoma. *Urol Clin* 1980; 7: 583-91.
- Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354-60.
- Parra RO, Laguna MP, García Pérez M, Isorna de la Riva S. Perineal radical prostatectomy in the age of laparoscopy. *Arch Esp Urol* 1993; 46 (10): 879-88.
- Harris MJ, Thompson IM Jr. The anastomotic radical perineal prostatectomy: a contemporary and anatomic approach. *Urology* 1996; 48 (5): 762-8.
- Paulson DF. La prostatectomía radical perineal. En: *Innovaciones en cirugía urológica*. Hohenfellner, Castiñeiras, Gillitzer y Fichtner, 1999.
- Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic Radical Prostatectomy: The Montsouris Technique. *J Urol* 2000; 163 (6): 1643-9.
- Winfield H N, Caddeu J A: Other applications of laparoscopic surgery. *Campbell's Urology*. Eighth Ed 2002; 4: 3698-701.
- Stolzenburg JU, Truss MC. Technique of laparoscopic (endoscopic) radical prostatectomy. *BJU Int* 2003; 91 (8): 749-57.
- Guillonnet B, El-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X y cols: Laparoscopic Radical Prostatectomy: oncological evaluation after 1.000 cases at Montsouris Institute. *J Urol* 2003; 169: 1261-6.
- Estébanez Zarranz J, Amón Sesmero J, Conde Redondo C, Santos Largo J, et al. Prostatectomía Radical Laparoscópica: Experiencia Preliminar. *Actas Urol Esp* 2003; 27 (5): 370-8.
- Bhayani S B, Paulovich C P, Hsu T, Sullivan W, Ming Su L. Prospective comparison of short term convalescence: laparoscopic radical prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003; 61 (3): 612-6.
- Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber, et al. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169: 1689-93.
- Gregori A, Simonato A, Lissiani A, Bozzola A, Galli S, Gaboardi F. Laparoscopic Radical Prostatectomy: perioperative complications in an initial and consecutive series of 80 cases. *Eur Urol* 2003; 44: 190-4.
- Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160: 2428.

Factores pronósticos y predictivos en el carcinoma prostático

A. MATILLA, M. ÁLVAREZ, I. RAMÍREZ, L. VICIOSO

Departamento/Servicio de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Hospital Clínico Universitario. Málaga

RESUMEN

Los factores pronósticos y predictivos relacionados con el adenocarcinoma prostático son: a) cronoindependientes (características patobiológicas): aspectos citoarquitecturales (grado...), marcadores inmunohistoquímicos tisulares, ploidía ADN y cambios citogenéticos y moleculares (inestabilidad genética); y b) cronosensibles (tamaño y extensión de la neoplasia extensión): aspectos topográficos (localización, volumen del tumor, invasión perineural y vascular/linfática, extensión extraprostática, bordes quirúrgicos y fenómeno de evanescencia del cáncer, afectación ganglionar/"micrometástasis" y metástasis a distancia), estadio de extensión, análisis bioquímicos (séricos) de antígenos y otros. El valor pronóstico de los factores relacionados con el paciente y con su entorno/tratamiento en la actualidad son mucho menos relevantes.

Los parámetros pronósticos convencionales usados para calcular los índices de posibilidad de tratamiento secundario (después del intento de tratamiento curativo local) serán del orden siguiente: bajo riesgo, PSA<5 ng/ml, estadio T1-2N0M0 y sumatorio de Gleason<6; alto riesgo, PSA>15 ng/ml, T3-4N+M1 y sumatorio de Gleason>7 y riesgo intermedio, con valores entre los grupos anteriores.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Patobiología. Factores predictivos. Factores pronósticos.

INTRODUCCIÓN

La próstata es una glándula retroperitoneal, que rodea al cuello de la vejiga urinaria y a la porción inicial de la uretra. Está revestida por una fina condensación conectiva (que se ha denominado cápsula), que al penetrar en el parénquima, forma los septos prostáticos, que dividen clásicamente a la glándula en cinco lóbulos (anterior, medio, posterior y dos laterales) y dan origen al estroma fibromuscular (1).

La próstata glandular puede dividirse en tres regiones

ABSTRACT

Prognostic and predictive factors related to prostatic adenocarcinoma can be: a) time-independent (pathobiological features): cyto-architectural aspects (grade...), tissue immunohistochemical markers, DNA ploidy and cytogenetic and molecular changes (genetic instability); or b) time-dependent (neoplasia size and spreading): topographic aspects (location, tumor volume, peri-neural and vascular/lymphatic invasion, surgical margin and vanishing cancer phenomenon, nodule involvement/"micrometastases" or distant metastases), spreading stage, biochemical (serum) analyses of antigens and others. Currently, the prognostic value of other factors related to the patient and his environment/treatment is much less relevant.

Conventional prognostic parameters are used to calculate probability rates of secondary treatment (after failure of local curative treatment attempts), in the following order: low risk, PSA<5 ng/ml, stage T1-2N0M0 and Gleason score<6; high risk, PSA>15 ng/ml, T3-4N+M1 and Gleason score>7; and medium risk, values between the two former groups.

KEY WORDS: Prostatic carcinoma. Pathobiology. Predictive factors. Prognostic factors.

principales, que difieren histológica y biológicamente: la zona central, la zona de transición y la zona periférica. En la zona central, que comprende aproximadamente el 25% del volumen prostático, se advierten túbulos, que se abren directamente en la uretra prostática (en la convexidad del *veru montanum*) y que se ramifican siguiendo el curso de los conductos eyaculadores. La zona de transición contiene aproximadamente un 5 a 10% del volumen glandular prostático y está constituida por dos pequeños lóbulos, independientes, cuyos conductos desembocan en la zona uretral posterolateral. La

zona periférica comprende un 70% del volumen prostático y los túbulos que la forman se originan en los surcos laterales (que limitan el *veru montanum*), ramificándose de forma profusa acinar (2,3).

Las diversas regiones prostáticas van a ser susceptibles al desarrollo de distintas enfermedades. La hiperplasia nodular (obviamente, benigna) se origina, exclusivamente, en la zona de transición y región periuretral (4,5); la atrofia y los procesos inflamatorios asientan más frecuentemente en la zona periférica y el carcinoma lo hace preferentemente en la zona periférica (70%) y en la zona de transición (25%), mientras que en la zona central sólo aparece en un 5%. Cuando una neoplasia se origina en la zona transicional, generalmente (el 90% de los casos) se encuentra en estadio A (carcinoma incidental), mientras que si se origina en la zona periférica (más accesibles al tacto rectal) suele estar (también en torno al 90%) en estadio B (6).

La próstata está constituida por túbulos y estructuras acinares sustentadas por estroma fibromuscular. Los acinos tienen contornos definidos y redondeados. El revestimiento epitelial forma arcos, puentes y repliegues papilares. En este epitelio se advierten tres tipos de células principales: secretorias (productoras de antígeno prostático específico/PSA, fosfatasa ácida prostática/PAP, mucina ácida y otros productos), basales (con la mayor actividad proliferativa: para repoblar la capa de células secretoras, y que faltan en el adenocarcinoma) y neuroendocrinas (las más infrecuentes y que probablemente tienen un papel endocrino-paracrino en el crecimiento y desarrollo).

El cáncer de próstata es una enfermedad de evolución difícilmente comprensible. Y así, aunque más del 30% de los varones tienen carcinoma prostático a los 50 años, menos de un 11% de la población masculina muere como consecuencia de esta enfermedad (7). El reconocimiento de factores pronósticos (supervivencia) y predictivos (respuesta al tratamiento) que puedan predecir el comportamiento de una neoplasia, constituye una de las responsabilidades fundamentales del patólogo (8-11). Estos parámetros representan una información dinámica, que puede ir cambiando a lo largo del tiempo. En el carcinoma de próstata, como en cualquier otro tipo de cáncer, el pronóstico va a estar relacionado con la precocidad del diagnóstico y tratamiento, debiéndose considerar tres variables -relacionadas entre sí- a la hora de establecerlo: características del tumor (localización, tamaño, tipo y grado histológico, marcadores tumorales, extensión loco-regional, diseminación a distancia, etc.), del paciente (edad, sexo, condición física general, pérdida de peso, patología previa o concomitante, estado inmunológico, etc.) y del entorno/tratamiento (recursos terapéuticos, disponibilidad de un tratamiento efectivo, cualificación del personal facultativo y sanitario en general, etc.) (8).

En el momento actual, se han referido en la literatura más de una treintena de factores pronósticos y/o predictivos en el carcinoma prostático. No obstante, la diferente experiencia y significación (al menos estadística) de los distintos datos aportados, hace que sea más útil en la práctica valorar los factores pronósticos estableciendo tres categorías: a) esenciales (utilidad bien documentada y establecida; empleados habitualmente en la práctica clínica en el tratamiento y seguimiento de los pacientes); b) adicionales

(ampliamente estudiados en ensayos clínicos y biológicos; factores que parecen tener utilidad pronóstica y/o predictiva); y c) nuevos y prometedores (con criterios no incluidos en las dos categorías anteriores) (8,10-12).

FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR

Los criterios fundamentales o primarios para establecer el pronóstico del carcinoma de próstata son el grado de diferenciación y, en relación con él, el grado de extensión del tumor (8). De manera sucinta, puede decirse que los adenocarcinomas prostáticos pobremente diferenciados tienden a desarrollar metástasis en los ganglios linfáticos y a distancia, y tienen un pronóstico significativamente peor que las neoplasias mejor diferenciadas; asimismo, el pronóstico es generalmente peor con un estadio clínico más alto, pues, si la lesión ha infiltrado difusamente la glándula la muerte por carcinoma, alcanza cerca del 80% de los casos (13); consecuencia de ello es la incertidumbre en orden a establecer un tratamiento idóneo, lo que implica un largo periodo de seguimiento de los pacientes con el propósito de valorar los resultados.

Los factores pronósticos y predictivos pueden ser dependientes de la agresividad intrínseca de la neoplasia (cronoinsensibles) o del tiempo de evolución de la historia natural de la neoplasia (cronosensibles) (Tabla I).

CARACTERÍSTICAS CITOARQUITECTURALES

El estudio del carcinoma de próstata implica la consideración de criterios precisos para un diagnóstico histológico y el establecimiento de una clasificación idónea, basada en parámetros citoarquitecturales, que sirvan de instrumento para una adecuada correlación anatomoclínica (14,15). Las dificultades radican, fundamentalmente, en el establecimiento de un índice pronóstico basado en los caracteres citoarquitecturales de una lesión, que, junto a la variedad de cuadros histológicos, hace difícil la elección de las áreas más significativas que permitan su encuadre en una determinada clasificación (16-19). Además del grado de diferenciación citoarquitectural hay que considerar, aunque en mucha menor importancia, el tipo histológico de la neoplasia prostática.

Tipo histológico

La gran mayoría de los tumores prostáticos tienen su origen en las unidades túbulo-alveolares periféricas. Dependiendo de su origen y apariencia morfológica, los cánceres de próstata se clasifican en adenocarcinomas (la forma habitual de presentación) y distintas variantes morfológicas (mucinoso, endometrioides, de células en "anillo de sello", con diferenciación neuroendocrina, transicional, etc.) (15).

El adenocarcinoma de las glándulas y conductos periféricos (adenocarcinoma acinar) es el tipo histológico más frecuente. Está formado por glándulas de una sola capa de células cuboidales o cilíndricas (la capa de célu-

TABLA I

FACTORES PRONÓSTICOS Y/O PREDICTIVOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA, RELACIONADOS CON EL TUMOR

*Factores cronoinsensibles: características patobiológicas**Características citoarquitecturales:*

- Tipo histológico
- Grado de diferenciación
- Morfometría

Marcadores inmunohistoquímicos (tisulares):

- Perfil cinético: actividad proliferativa y apoptosis/necrosis
- Expresión de oncogenes y genes supresores
- Neoangiogénesis
- Otros

*Ploidía ADN**Citogenéticos y moleculares (inestabilidad genética)**Factores cronosensibles: tamaño y extensión de la neoplasia extensión**Aspectos topográficos:*

- Localización
- Volumen del tumor
- Invasión perineural y vascular/linfática
- Extensión extraprostática
- Bordes quirúrgicos y fenómeno de evanescencia del cáncer
- Afectación ganglionar/"micrometástasis" y metástasis a distancia

*Estadio de extensión**Análisis bioquímicos (séricos) de antígenos prostáticos*

- Antígeno prostático específico (PSA)
- Fosfatasa ácida prostática (PAP)

Otros: márgenes quirúrgicos, fenómenos de evanescencia del cáncer

las mioepiteliales no es evidente), con citoplasma pálido y a menudo granular, presentando núcleos redondos u ovoides y frecuentemente vesiculares; el tamaño y eosinofilia nucleolares, así como el número de mitosis, son variables relacionadas con el grado de diferenciación (20). El diagnóstico morfológico de adenocarcinoma prostático implica una valoración de las características citológicas siguientes: tamaño nuclear, esfericidad o pleomorfismo nuclear, cromatina homogénea o heterogénea y tamaño/número/localización de los nucleolos. Mediante esta valoración, junto al resto de los parámetros (especialmente de la diferenciación glandular), es posible establecer dos grupos de carcinomas prostáticos: de bajo y alto potencial de agresividad (8) (Tabla II).

Aunque la identificación de variantes morfológicas del adenocarcinoma acinar tiene mucho interés para el patólogo (y en numerosas publicaciones se valora su significación pronóstica), en el momento actual podemos concluir que carecen de implicaciones clínicas concretas. Solamente aquellos casos que muestran diferenciación

TABLA II

AGRESIVIDAD DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E INMUNOHISTOQUÍMICAS

<i>Bajo grado de malignidad</i>	<i>Alto grado de malignidad</i>
<i>Histología</i>	
Bien diferenciado Gleason 1 a 6	Pobremente diferenciado Gleason 7 a 10
<i>Citología</i>	
Núcleo pequeño	Núcleo grande
Núcleo redondo	Núcleo polimorfo
Cromatina homogénea	Heterocromatina
Nucleolo pequeño	Nucleolo grande
Nucleolo solitario	Nucleolo múltiple
Nucleolo central	Nucleolo excéntrico
<i>Inmunohistoquímica</i>	
PSA, PAP +++	PSA, PAP ++/+
Expresión homogénea	Expresión heterogénea
CEA - / +	CEA - / +

neuroendocrina (en acinos y/o conductos) podrían tener significación pronóstica importante, especialmente a través de los intentos de relacionar dicha diferenciación con la hormono-resistencia y, en consecuencia, con la posibilidad de considerar la administración de otra terapia en estos pacientes (3,21,22).

De otra parte, la fracción de crecimiento de los (raros) sarcomas prostáticos es considerablemente superior a la de las neoplasias epiteliales. De cualquier modo, dentro de ellos, el rhabdomyosarcoma tiene un potencial agresivo mayor que el leiomyosarcoma o el fibrosarcoma (15,23).

Los linfomas primarios en la próstata son tumores raros, que, para algunos autores (15,24), representan estadios iniciales de lo que luego será una enfermedad diseminada. Su pronóstico va a estar determinado por el estadio de extensión y por el tipo citohistológico de linfoma (25).

Grado de diferenciación

Posiblemente sea el carcinoma de próstata el tumor para el cual se han propuesto más clasificaciones. La más utilizada es la de Gleason (16-18,26), que se basa en el grado de diferenciación glandular, así como en la relación entre el estroma y la forma de crecimiento del tumor (Figs. 1, 2 y 3). Esta clasificación -exclusivamente arquitectural- distingue cinco grados (1 a 5, de mejor a peor diferenciado), es muy reproducible (27), se correlaciona con el estadio clínico de extensión, precisa relativamente poco tiempo para su valoración (que puede hacerse simplemente con objetivos microscópicos de bajo aumento) y, además, el estudio puede realizarse en biopsias pequeñas, siendo por lo tanto muy útil en la gradación de la punción-biopsia prostática. Este sistema de gradación fue utilizado inicialmente por el *Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group* (VACURG), en la década de los setenta (16). Con posterioridad, y como consecuencia de la frecuente mezcla de más de un patrón, se decidió asignar un dígito al patrón principal y otro al patrón secundario (cuando este es repre-

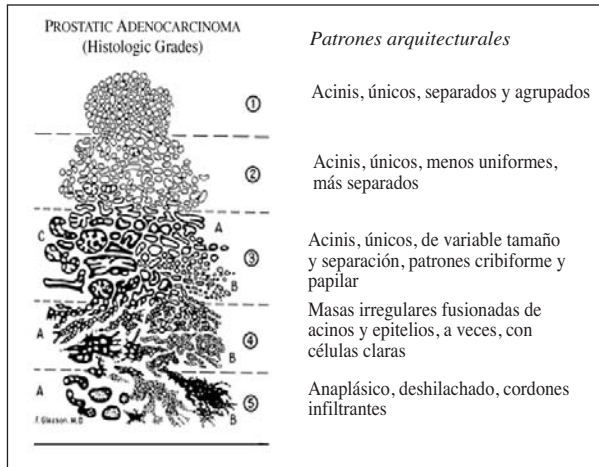


Fig. 1. Gradación del cáncer de próstata, según Gleason: diagrama original y criterios histológicos (arquitecturales exclusivamente) para la gradación.

sentativo), con lo cual se categoriza con dos dígitos, del 1 al 5 cada uno de ellos, y así se establece una puntuación (o "score") que oscila –obviamente– del 2 al 10. Estas puntuaciones se agruparon en tres categorías: 2 a 4; 5 a 7 y 8 a 10, asimiladas respectivamente a bien, moderada y pobre-

mente diferenciados, si bien, con posterioridad –y como consecuencia de la escasa homogeneidad del grupo intermedio (5 a 7), que precisamente es el más numeroso de los tres (aproximadamente, un 75% del total de carcinomas)– Gleason (18) recomendó considerar solamente dos grupos (2 a 6 y 7 a 10), como resultado de adscribir la puntuación de 7 al grupo de mal pronóstico y la de 5 y 6 al de mejor pronóstico (14,28). En la actualidad, parece más apropiado establecer tres grados pronósticos, según que la puntuación sumatoria de Gleason sea: 2 a 6, 7 y 8-10 (15,29). De modo parecido a la anterior, la clasificación desarrollada en el *M. D. Anderson* (Houston, EE.UU.), es el resultado de una evaluación del porcentaje de tumor que exhibe diferenciación glandular y de la proporción del mismo que es indiferenciada (esto es, no forma glándulas). Distingue cuatro grados: 1 a 4, de mejor a peor diferenciado (30,31).

El sistema Mostofi, adoptado por la OMS, propone una clasificación basada en la evaluación combinada del grado de anaplasia nuclear (mínimo, moderado y marcado) y de la diferenciación glandular (grandes, pequeñas, cribiformes o irreconocibles) presente en la biopsia, estableciendo tres grados: I, II y III. De acuerdo con Mostofi, es necesario definir con precisión qué se entiende por anaplasia y diferenciación en el carcinoma prostático. En el carcinoma prostático el término anaplasia viene definido por las variaciones del tamaño, de la forma, de la coloración y de

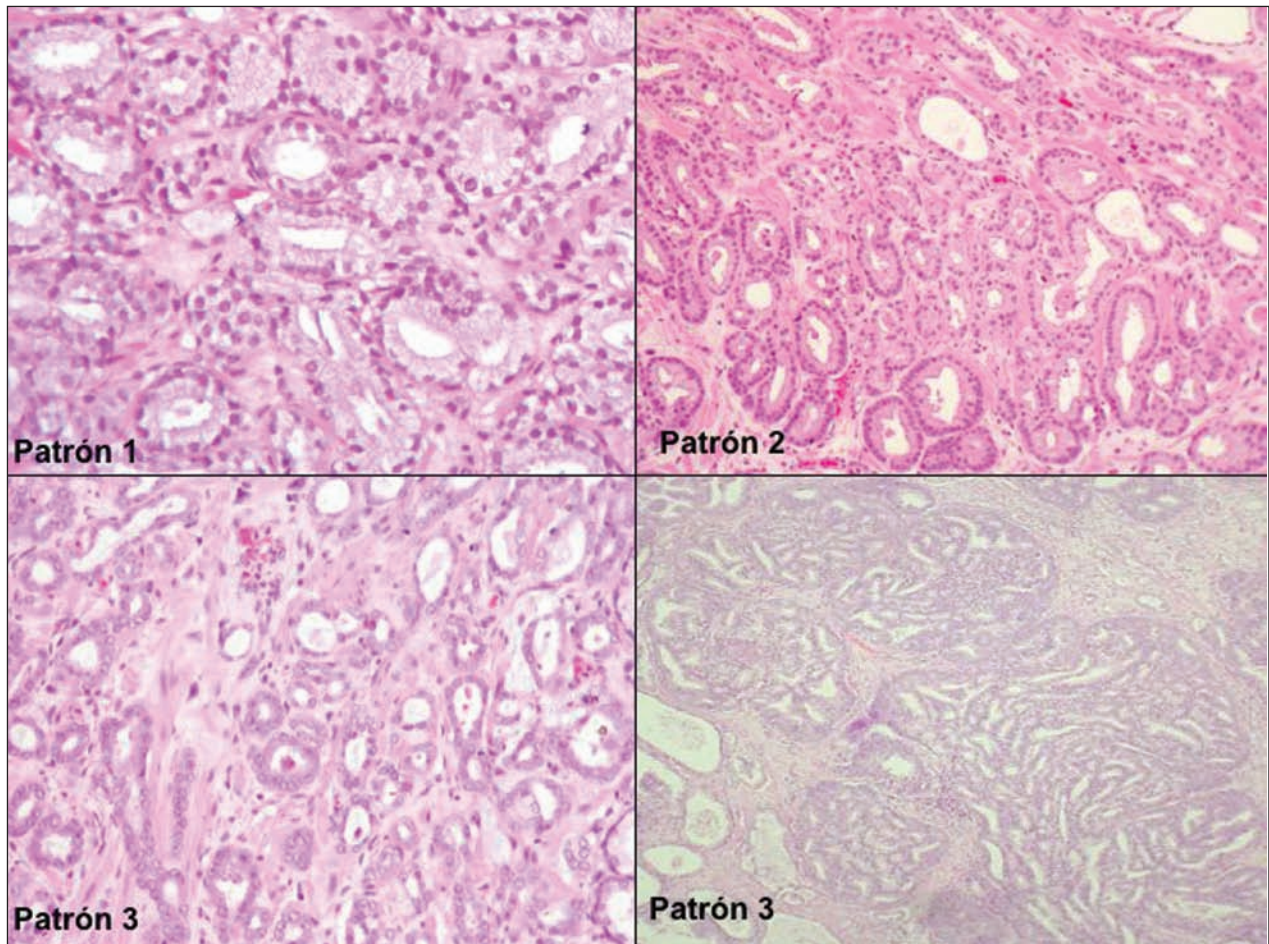


Fig. 2. Ilustración microscópica de los patrones histopatológicos de Gleason (1).

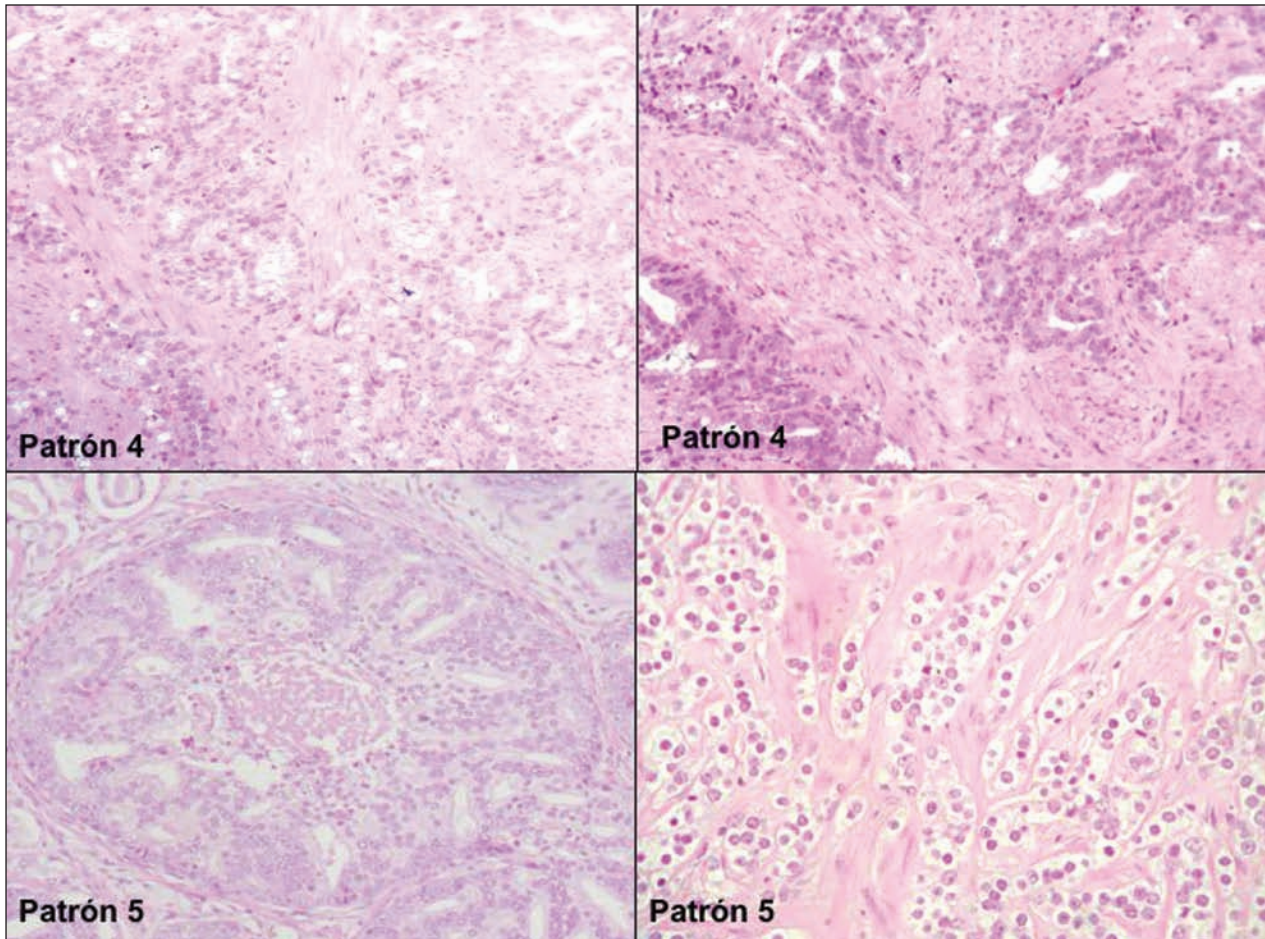


Fig. 3. Ilustración microscópica de los patrones histopatológicos de Gleason (II).

la distribución de la cromatina. Por otro lado, aquellos tumores que forman glándulas (independientemente de su tamaño y morfología) son considerados como tumores diferenciados, al contrario de aquellos que crecen en hileras o en columnas, que deben ser considerados como tumores indiferenciados (32-35).

La clasificación de Gaeta evalúa de forma separada la estructura glandular y las características nucleares de las células del tumor. Propone cuatro grados glandulares y cuatro nucleares; no obstante, el grado final de la biopsia será el más alto encontrado, ya sea glandular o nuclear, siempre y cuando sea evidente al menos en un tercio del material examinado (36-38).

Una variación de la clasificación de Gaeta es la propuesta por Bocking y cols. (39,40), en la que se combinan tres grados de anaplasia nuclear con cuatro grados de diferenciación glandular del tumor; el grado final se calcula sumando los grados nucleares y glandulares más altos en la biopsia, resultando unas puntuaciones de 2-3 (grado 1), 4-5 (grado 2) y 6-7 (grado 3).

Ya señalamos con anterioridad que, por microscopía óptica, la presencia de nucleolo prominente, eosinófilo, ha sido considerada como indicadora de malignidad prostática y útil para distinguir los cánceres prostáticos bien diferenciados de las glándulas normales o con patología benigna. El desarrollo, por Tannenbaum y

cols. (20), de un sistema de gradación nucleolar, podría ayudar a determinar el pronóstico del cáncer prostático, como complemento del sistema de gradación de Gleason mediante microscopía óptica.

Todos los protocolos descritos, muestran una buena correlación del grado y el estadio, como se verá después con la presencia de metástasis ganglionares (Tabla III).

El grado de diferenciación, especialmente cuando el tumor es pobremente diferenciado, puede influir de una forma decisiva en el tratamiento del enfermo. En consecuencia, la importancia de establecer el grado en los adenocarcinomas prostáticos se sustenta principalmente en:

1. Una buena correlación entre el patrón morfológico y la tasa de mortalidad, con una clara separación de dos grupos extremos: uno con una tasa de mortalidad normal o mínima y un segundo grupo con una tasa de mortalidad elevada por cáncer prostático.

2. La posibilidad de correlacionar la progresión de la enfermedad con el patrón "medio" demostrado en la muestra, más que con el mejor o peor de los patrones observados.

3. La correlación entre la "escala" de patrones (suma de patrones) y el volumen tumoral, y entre los patrones individuales y la tasa de supervivencia.

4. La posibilidad de establecer una correlación efectiva entre el patrón asignado y la presencia de enfermedad metastásica en ganglios linfáticos regionales.

TABLA III

PORCENTAJE DE LA AFECTACIÓN GANGLIONAR CON EL GRADO Y CON EL ESTADIO					
Gradación OMS		Gradación VACURG		Gradación NPCP	
Mostofi (32-35)		Gleason (16-18)		Gaeta (36,37)	
Grado I	22%	Suma 2 a 5	14%	Grado I	25%
Grado II	54%	Suma 6	32%	Grado II	27%
Grado III	77%	Suma 7	50%	Grado III	71%
		Suma 8	75%	Grado IV	100%
		Suma 9 y 10	100%		
<i>Estadio de extensión</i>					
		T1a	2%		
		T2a	10%		
		T2b	25%		

De todos, quizás por su simplificación (aunque no sea la más completa, pues, sólo contempla aspectos arquitecturales, sin criterios citológicos), la clasificación de Gleason es la que generalmente se utiliza en el momento actual para gradar histopatológicamente el carcinoma de próstata.

Por último, la valoración exclusivamente citológica de los aspirados de adenocarcinoma prostático reside en la pérdida progresiva del aspecto "en panal" de los extendidos celulares, dehiscencia e incremento del tamaño del núcleo, con pérdida de la relación núcleo/citoplasma y evidencia progresiva de nucleolo. Sin embargo, los hallazgos citológicos en PAAF han perdido bastante vigencia en la actualidad (superados por la punción-biopsia ecodirigida o no), pues, aunque nos pueden servir para establecer el diagnóstico de carcinoma, tienen un valor muy limitado para la gradación del tumor (14).

Morfometría

Puesto que la gradación de Gleason (la más utilizada) no tiene en cuenta la atipia nuclear, desde hace años se han intentado utilizar distintos factores morfométricos nucleares, nucleolares, etc., para ponerlos en relación con el pronóstico.

Los estudios de análisis de imagen (morfometría) se han centrado en la cuantificación de las características nucleares. De los diferentes factores estudiados se ha comprobado que el factor de redondez nuclear es indicador de la anaplasia del carcinoma prostático, observándose que presenta valores ascendentes conforme aumenta el grado. A pesar de ello, cuando estudiamos el factor de redondez no es posible discriminar los distintos grados entre sí, con lo cual no existe una correlación entre grado de diferenciación glandular y la anaplasia nuclear a la hora de establecer el pronóstico (41); no obstante, hay que tener en cuenta al respecto que, entre las clasificaciones utilizadas, la de Mostofi permite establecer valores crecientes desde el tumor acinoso pequeño hasta el carcinoma indiferenciado, obteniéndose en cada tipo un valor de redondez medio significativo. A pesar de las observaciones anteriores, en tumores confinados en la próstata, este factor quizá podría indicar qué carcinomas metastatizarán.

De los distintos parámetros morfométricos, el área nuclear ha sido el parámetro más valorado, si bien, sólo en el carcinoma incidental se comporta como factor pronóstico independiente (42).

Asimismo, tal y como se señaló antes, la prominencia nucleolar se relaciona con el pronóstico en el carcinoma prostático, por lo que se ha intentado correlacionar la superficie nucleolar con la posterior evolución del cáncer, observándose que superficies nucleolares mayores de 2,40 m² están siempre asociadas con enfermedad progresiva (20); estos datos también se correlacionan con el número y las marcas argirófilas de los organizadores nucleolares (AgNOR).

Por último, la valoración de la angiogénesis, mediante métodos morfométricos, tras tinción inmunohistoquímica (CD 31, CD 34, factor VIII...), parece constatar un incremento de capilares en tumores con mayor agresividad (43).

MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS (TISULARES)

Los métodos inmunohistoquímicos utilizados para identificar lesiones con origen prostático están orientados a demostrar la presencia de *fosfatasa ácida prostática* (PAP) o, sobre todo, de *antígeno prostático específico* (PSA). Por medio de estas técnicas se ha demostrado que la fosfatasa ácida prostática se localiza en la región supranuclear, coincidiendo con la localización del aparato de Golgi, las vesículas secretoras y los lisosomas. En general, tras la comparación de la inmunotinción para estos antígenos, se observa que la del antígeno prostático específico es más intensa y difusa que la de la fosfatasa ácida prostática.

En cualquier caso, algunos autores advierten una variabilidad de la intensidad de la tinción inmunohistoquímica, con oscilaciones tanto de célula a célula (29), como en relación con el grado de diferenciación (Tabla II), señalando que los tumores de mejor pronóstico muestran una expresión inmunohistoquímica mayor y más homogénea, mientras que se advierte disminución de la inmunotinción en los adenocarcinomas moderadamente diferenciados, que es aún mayor en los pobremente diferenciados y en los invasivos (44,45). De hecho, un 1,6% de los adenocarcinomas pobremente diferenciados son negativos para PSA y para PAP (43).

Perfil cinético: actividad proliferativa y apoptosis/necrosis

Existen pocos estudios que indiquen el valor pronóstico de los marcadores de proliferación en el cáncer de próstata. En este sentido, y tras el análisis de los distintos componentes que conforman el grado tumoral, Schroeder (46) demostró significación pronóstica de la cuantificación de las mitosis. Pocos de los estudios con citometría de flujo (CF) han demostrado que el análisis de la fracción de fase S tenga valor pronóstico, probablemente como consecuencia del bajo nivel de proliferación que se observa en los cánceres de próstata, incluso en los de alto grado (47). El análisis de la cinética celular mediante métodos de inmunotinción, tales como

Ki-67 (MIB-1), han demostrado correlación entre mayores tasas de proliferación y mayor grado y estadio más avanzado y, por el contrario, la ausencia de Ki-67 (MIB-1) se considera un signo de buen pronóstico; no obstante, los estudios de seguimiento han demostrado resultados contradictorios al respecto (48,49).

El cáncer se caracteriza por un incremento en el proceso de proliferación celular y una reducción de la muerte celular por apoptosis. Bcl-2 es el oncogén que previene la apoptosis. En la próstata normal bcl-2 se expresa en las células basales, las presuntas células progenitoras. En los tumores de próstata, especialmente en los andrógeno-independientes, se expresa también bcl-2 en un elevado número de células. La inhibición de la actividad de bcl-2 se ha explorado como una terapia potencial en cáncer de próstata (50-52). La aparición de hormonorresistencia en los carcinomas de próstata se ha relacionado con la alteración de los genes de los receptores androgénicos y con los niveles del oncogén bcl-2, cuya sobreexpresión inhibiría la apoptosis (53-55). En este sentido, y si se confirman estas apreciaciones, la cuantificación de la apoptosis podría tener utilidad clínica en la selección del tratamiento para pacientes con cáncer prostático.

Expresión de oncogenes y genes supresores

Otro punto de atención se centra en el estudio de la pérdida de función de genes supresores. Las deleciones o mutaciones del *gen del retinoblastoma* (pRB) se han implicado en la génesis del carcinoma de próstata, pero su significado pronóstico queda aún por determinar.

La mutación de p53 se asocia también a una proliferación celular incontrolada y menos apoptosis. El papel de p53 en estadios iniciales de la enfermedad es controvertido. No obstante, mutaciones y/o pérdidas de p53 han sido demostradas en tumores localmente avanzados y metastáticos con una función muy importante en el proceso de progresión tumoral (56). La mutación de p53, definida por la presencia de expresión proteica detectable, se ha correlacionado con mal pronóstico en pacientes tratados con prostatectomía radical y radioterapia (57).

La mutación del gen supresor p53 se ha identificado en pequeña proporción de cánceres prostáticos en estadio precoz y en alta proporción de cánceres metastáticos, lo cual abre la posibilidad de su utilidad para detectar pequeños focos neoplásicos con potencial biológico agresivo; no obstante, la mutación del gen p53 se considera un fenómeno tardío y, por tanto, de escasa importancia pronóstica. Los estudios del gen supresor de metástasis *nm23* son limitados en el carcinoma prostático (53).

Se ha descrito correlación de la activación de distintos oncogenes tales como el oncogén ras con el incremento del grado y L-myc con una mayor incidencia de metástasis (54,58). El gen myc localizado en el cromosoma 8q24 es uno de los genes implicados en los procesos de progresión tumoral. Myc está amplificado y sobreexpresado en la mayoría de los tumores de próstata localmente avanzados y en los metastáticos (55,56).

La transición PIN a cáncer de próstata-enfermedad invasiva parece estar regulada, en gran medida, por la

expresión de metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz celular y promueven la angiogénesis. Fang y cols. (59) han demostrado que MMP2, un gran grupo de metaloproteinasas, son precisas para la conversión de un tumor con fenotipo angiogénico y metastático (57,58).

En cuanto a otros genes, la pérdida de moléculas de adherencia celular, como las integrinas y, sobre todo, la cadherina-E (16q21), parecen tener buena correlación con la agresividad tumoral (60). En este sentido, la ausencia de cadherina-E o su expresión aberrante, determinada mediante inmunohistoquímica, se correlaciona con alto grado de Gleason, alto estadio e incremento de la capacidad metastásica (49). El estudio de la catepsina B ha demostrado mayor intensidad en los grados de Gleason 5 a 8 (donde probablemente existe mayor degradación de la matriz extracelular) y una disminución en los grados 9 y 10, por lo que podría ser útil desde el punto de vista pronóstico (61).

El estudio del oncogén HER-2/neu ha producido resultados contradictorios y, hasta el momento actual, no ha aportado evidencia suficiente para recomendar, de forma rutinaria, su utilización en la clínica (62).

La transición PIN, cáncer de próstata, enfermedad invasiva parece estar regulada, en gran medida, por la expresión de metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz celular y promueven la angiogénesis. Fang y cols. (59) han demostrado que MMP2, un gran grupo de metaloproteinasas, son precisas para la conversión de un tumor con fenotipo angiogénico y metastático (63,64).

La aparición de hormonorresistencia en los carcinomas de próstata se ha relacionado con la alteración de los genes de los receptores androgénicos y con los niveles del oncogén bcl-2, cuya sobreexpresión inhibiría la apoptosis (53,54,62). En este sentido, y si se confirman estas apreciaciones, la cuantificación de la apoptosis podría tener utilidad clínica en la selección del tratamiento para pacientes con cáncer prostático.

Neoangiogénesis

El crecimiento neoplásico requiere de un aporte sanguíneo activo. Los genes que codifican proteínas proangiogénicas son necesarias para la progresión del cáncer de próstata, desde la fase de latencia hasta la invasividad clínica. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es uno de los genes proangiogénicos mejor descritos y más activos expresados en cáncer. VEGF se expresa en la mayoría de los tumores de próstata. Una expresión incrementada del mismo se correlaciona con una mayor agresividad clínica (65). VEGF está regulada por andrógenos; este hecho sugiere que el crecimiento prostático estaría regulado, a su vez, por los andrógenos (66). Las terapias dirigidas contra VEGF han demostrado eficiencia clínica (67).

Otros marcadores inmunohistoquímicos tisulares

Otros antígenos investigados en el carcinoma de próstata son el carcinoembrionario (CEA) y el antígeno de la membrana epitelial (EMA). El CEA, como antígeno oncofetal (y tal como cabría esperar), no se expresa en los

adenocarcinomas bien diferenciados y sólo es evidente en un porcentaje de tumores indiferenciados; sin embargo, su expresión no tiene valor estadísticamente significativo (5). En cuanto al EMA, muestra una expresión variable en el carcinoma de próstata, siendo positivo en un 80% de los casos, pero parece no mostrar relación con el grado tumoral (45). Las células neuroendocrinas coexpresan PSA y receptores de andrógenos sugiriendo un origen celular común para las células epiteliales y las células neuroendocrinas de la próstata (68) y, por otro lado, su relación con hormono-resistencia (3,21,22). Las características neuroendocrinas se correlacionan con una pobre diferenciación y peor pronóstico; sin embargo, no está claro su significado pronóstico independiente (68).

PLOIDÍA ADN

La determinación de la ploidía de ADN mediante CF ha sido estandarizada y la técnica sujeta a control de calidad (69); no obstante, su aplicabilidad a las muestras de punción-biopsia es limitada porque se precisa un mínimo de 0,2 cm de tumor maligno (2.500 a 5.000 núcleos), lo que a veces no es posible por la pequeña cantidad de tumor que, a menudo, está presente en estas muestras (70). La determinación de la ploidía de ADN mediante citometría de imagen (CI) ha sido también muy utilizada, tanto en células disgregadas como en cortes tisulares; en muchos estudios, ha demostrado información similar a la suministrada por la CF, con una concordancia del 82% (71). Sin embargo, esta metodología no ha alcanzado los niveles de estandarización y control de calidad al obtenido por la CF y el número de estudios es aún insuficiente para demostrar un valor pronóstico similar al proporcionado por la CF.

El valor de la ploidía en el cáncer de próstata ha sido extensamente estudiado en todos los estadios y tras los distintos tratamientos (72). En diferentes publicaciones, y tras análisis uni- o multivariantes, la ploidía –especialmente la estudiada mediante CF– se ha correlacionado con el grado nuclear, el grado (Gleason) y tipo histológico, estadio patológico, capacidad de progresión de la enfermedad, probabilidad de metástasis y posibilidad de recidiva (73,74).

En el momento actual existen suficientes datos clínicos y técnicos para apoyar la aplicación rutinaria, de la citometría de ADN en los siguientes supuestos: en pacientes con estadios C y D1, así como en los tumores con grado de Gleason intermedio (la mayoría de los tumores prostáticos). En estos casos, el patrón de ploidía de ADN diploide y una baja proporción de células en la fase S, se relacionarían con una baja probabilidad de progresión y una mejor respuesta a la terapia hormonal adyuvante. Asimismo, la cuantificación de ADN puede jugar un importante papel en el desarrollo de pautas de radiación y quimioterapia, muy especialmente en tumores aneuploides, que pocas veces responden al tratamiento a largo plazo con antiandrógenos. A la vista de lo poco homogéneos que han sido los resultados obtenidos, para el resto de la clasificación T y N, la citometría analítica no tiene utilidad clínica concluyente, ni parece suministrar información pronóstica significativa (75,76), aunque algunos autores señalan que ello se debe a una metodología inadecuada (77).

No obstante, el análisis de la ploidía ADN en el cáncer de próstata proporciona una importante información predictiva suplementaria al estudio histopatológico. La supervivencia específica a los 5 años es de alrededor del 95% en los tumores diploides, del 70% en los tumores tetraploides y del 25% en los tumores aneuploides (75).

CAMBIOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES (INESTABILIDAD GENÉTICA)

Los estudios de biología molecular aplicados a la oncología han observado un crecimiento espectacular durante la última década. Por lo que se refiere al cáncer de próstata, muchos laboratorios han centrado sus investigaciones en la identificación de mecanismos biomoleculares, implicados en la transformación neoplásica: aparición de lesiones precursoras, de cáncer localizado, cáncer metastásico y, finalmente, en la aparición de hormono independencia.

La carcinogénesis prostática aparentemente comprende cambios genéticos múltiples (inestabilidad genética), incluyendo la pérdida de secuencias genómicas específicas, que pueden estar asociadas con la inactivación de genes supresores tumorales y la adquisición de algunas regiones cromosómicas específicas, que pueden estar asociadas con la activación de oncogenes. En la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y en el cáncer de próstata se han identificado anomalías cromosómicas (53), tanto numéricas (en los cromosomas 1, 2, 5, 7, 8, 14, 20, y 22), como alteraciones estructurales (en las bandas 7q22, 8p21 y 10q24); las alteraciones genéticas más frecuentes consisten en ganar en el cromosoma 7 (particularmente 7q31) perder el cromosoma 8p y ganar el 8q, y la pérdida del 10q, 16q y 18q.

Se ha descrito pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 8p, 10q, 12p. Estas alteraciones, por lo general, son hechos que suceden o bien como eventos tempranos en el proceso de carcinogénesis, como es el caso de las que afectan al cromosoma 8, o bien están asociados con la progresión neoplásica como en el cromosoma 10 e incluso en la aparición de recidivas como en el cromosoma 12 (78,79). Estos hechos sugieren que en estos cromosomas coexistan más de un gen supresor en las regiones afectadas, por ejemplo PTEN/MMAC localizado en el cromosoma 10q23, Nkx3.1 en el cromosoma 8, p27 en el cromosoma 12p12 (80-84). A pesar de su importancia la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 8p no se correlaciona ni con el grado histológico ni con el estadio tumoral.

Otra anomalía génica descrita en el cáncer de próstata es la amplificación y/o ganancia génica del cromosoma X, en el *locus* del receptor de andrógenos. Los andrógenos, al igual que el EGFR, Her-2-neu, son factores de crecimiento necesarios en los estadios iniciales de la enfermedad prostática (85-87).

ASPECTOS TOPOGRÁFICOS

Localización y volumen del tumor

El lugar de origen del cáncer prostático parece ser un factor pronóstico significativo. Cuando el cáncer se origi-

na en la zona de transición es aparentemente menos agresivo que el adenocarcinoma acinar típico en la zona periférica. Estos adenocarcinomas son mejor diferenciados que los de la zona periférica, soliendo tener un bajo patrón primario de Gleason (1 ó 2); además, el volumen de los tumores de bajo grado tiende a ser más pequeño que el de los que se originan en la zona periférica, pero muchos de ellos, a pesar de su bajo grado, alcanzan volúmenes mayores, debido a la mayor distancia existente desde el territorio transicional hasta el límite de la glándula (88); por consiguiente, el confinamiento del adenocarcinoma a la zona de transición en la zona anatómica de origen puede suponer, al menos en gran medida, con el pronóstico favorable propio de los tumores en estadio clínico T1. El límite de la zona de transición puede actuar en cierto modo como una barrera de la extensión tumoral, antes de la invasión de las zonas periférica y central; por ello, la OMS recomienda que las biopsias prostáticas de las diferentes zonas prostáticas deben ser remitidas e informadas histopatológicamente de manera independiente.

El volumen del cáncer en la biopsia depende de múltiples factores, tales como: volumen prostático, volumen de la masa neoplásica, distribución del cáncer, número de cilindros biopsicos obtenidos, la variación de los pacientes que sean evaluados y la experiencia técnica del investigador; por tanto, el volumen de cáncer es un elemento crítico en las definiciones sobre su posible significado clínico. No obstante, la magnitud del tumor en la biopsia proporcionan algún valor predictivo de la extensión del mismo en las piezas de prostatectomía radical, aunque su valor es limitado en los pacientes individualmente; esta correlación, es mayor en tumores grandes/alto grado/alto estadio), aunque la baja proporción de tumor respecto al tejido de la biopsia no indica necesariamente un bajo volumen/bajo grado/bajo estadio. En general, el tamaño de un cáncer prostático se correlaciona con su extensión; y así, la extensión extraprostática es infrecuente en tumores de menos de 0,5 cm² y los tumores de menos de 4 cm² raramente presentan afectación de los ganglios linfáticos o infiltración de las vesículas seminales.

Invasión perineural y vascular/linfática

La invasión perineural es frecuente en el adenocarcinoma (presente en el 38% de las biopsias por punción) y puede constituir la única evidencia histopatológica de malignidad en cilindros biopsicos. Solamente la mitad de los pacientes con invasión perineural intraprostática en la biopsia tienen extensión extraprostática en la pieza quirúrgica. En el análisis estadístico univariante, la invasión perineural era predictivo de extensión extraprostática, infiltración de vesículas seminales y estadio patológico en pacientes tratados con prostatectomía radical; sin embargo, en el análisis multivariante, la invasión perineural no tenía valor predictivo tras considerar el grado de Gleason, PSA sérico y cantidad de cáncer en la biopsia (88).

La invasión microvascular es un gran indicador de malignidad y su presencia se correlaciona con el grado cito-histológico, la progresión tumoral y la supervivencia.

Extensión extraprostática

Por consenso internacional, el término extensión extraprostática (EEP) sustituye a otros (invasión capsular y penetración capsular) para expresar la presencia de la neoplasia más allá del borde de la "cápsula" de la próstata. Hay tres criterios que definen la EEP: a) cáncer en el tejido adiposo; b) cáncer en espacios perineurales y haces neurovasculares; y c) cáncer en el músculo anterior. En pacientes tratados mediante prostatectomía radical en el cáncer clínicamente localizado, la frecuencia de EEP (cáncer en estadio pT3) oscila del 23 al 52%. Hay una estrecha asociación entre el volumen tumoral con EEP y la invasión de vesículas seminales. Muchos pacientes con EEP tienen también bordes quirúrgicos afectados, y la combinación del EEP y bordes positivos predice un peor pronóstico que la EEP sólo.

Bordes quirúrgicos y fenómeno de evanescencia del tumor

Se considera bordes quirúrgicos positivos cuando las células cancerosas se encuentran a nivel de la superficie de exéresis marcada con tinta china. Los bordes quirúrgicos afectados son localizados en el ápex (48%), superficies rectal y lateral (24%), cuello vesical (16%) y pedículos superiores (10%). La frecuencia de bordes quirúrgicos positivos ha decaído en la pasada década, probablemente debido al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y a la detección más temprana de cánceres de volúmenes más pequeños (88).

El estado de los bordes quirúrgicos es un importante predictor de la evolución del paciente después de prostatectomía radical; los bordes/"márgenes" positivos en los estadios clínicos A y B del carcinoma prostático se correlacionan claramente con la progresión (89); este es el único predictor de progresión de los otros parámetros distintos a la puntuación de Gleason o la ploidía ADN en pacientes sin invasión de las vesículas seminales o la afectación de los ganglios linfáticos.

En algunas prostatectomías radicales, hay una mínima cantidad o no se advierte tumor residual dentro de la pieza quirúrgica. Este "fenómeno de evanescencia tumoral" está aumentando a medida que se incrementa la frecuencia con que los cánceres de bajo estadio son tratados con prostatectomía radical. La incapacidad para identificar el cáncer en una próstata extirpada tras efectuar una biopsia por punción en la que es evidente el carcinoma no necesaria significa un fallo técnico, aunque es importante excluir la posibilidad de una impropia identificación del paciente; la "huella" del ADN se ha usado para investigarlo, comparando los tejidos fijados en formol e incluidos en parafina de la biopsia y de la prostatectomía.

Afectación ganglionar/"micrometástasis" y metástasis a distancia

La afectación de ganglios linfáticos regionales representa el 70% de las localizaciones de metástasis en el cáncer de próstata (Fig 4). El porcentaje de metástasis

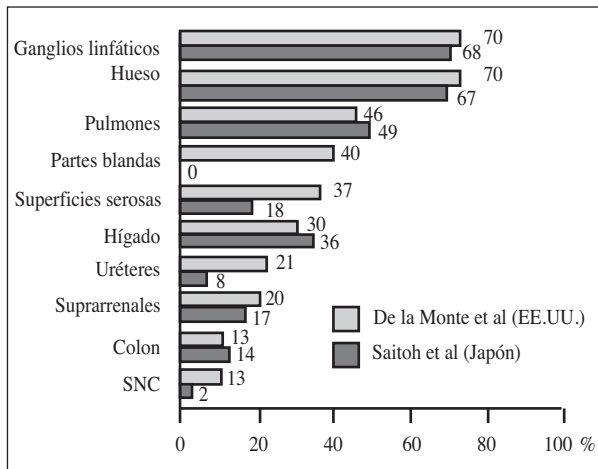


Fig. 4. Distribución de las metástasis en el cáncer de próstata: localizaciones más comunes en autopsias en EE.UU. y Japón (29).

ganglionares se relaciona con el grado establecido en las diferentes clasificaciones y con el estadio (Tabla III).

Por error de muestreo, en biopsias intraoperatorias la cantidad de falsos negativos en la afectación de los ganglios linfáticos es de alrededor del 2%. Hay una baja incidencia de micrometástasis ocultas en ganglios linfáticos pélvicos que no pueden ser detectadas mediante la tinción rutinaria de hematoxilina-eosina.

ESTADIO DE EXTENSIÓN

La determinación de la extensión (Tabla IV) sigue siendo el factor fundamental a la hora de establecer el pronóstico del paciente oncológico (Tabla V). En este sentido, la demostración morfológica de la extensión (referida fundamentalmente a la determinación del confinamiento o diseminación de la neoplasia, así como de su volumen) debería ser el mejor método para determinar el estadio. No obstante, el impacto del método morfológico puede estar atenuado por las características anatómicas de la próstata. Por ello, es recomendable un manejo más escrupuloso de las muestras.

Por lo que se refiere al significado pronóstico del origen zonal del adenocarcinoma prostático se considera que el adenocarcinoma originado en la zona transicional parece ser menos agresivo que el originado en la zona periférica; además, suele ser más diferenciado (Gleason 1 y 2) y su volumen tiende a ser menor (90,91).

Para la correcta evaluación de la extensión mediante punción-biopsia se ha establecido que lo más adecuado es la obtención de seis cilindros, tres de cada lado (biopsia sextante). En algunos casos puede ser útil la obtención de biopsias de la zona de transición y de las vesículas seminales. El examen de estas muestras permite referir la afectación o no de los tejidos periprostáticos que pudieran estar representados en los cilindros, así como otros hallazgos, más sutiles, que pueden ser indicativos de que el tumor se ha extendido más allá de los confines de la próstata, tales como: evidencia de infiltración perineural intraprostática, transformación neuro-

TABLA IV

TIPIFICACIÓN DE ESTADIOS DE EXTENSIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA (AJCC/UICC, 2002)

Tumor primario (T): clasificación clínica

T1 - Carcinoma incidental (no palpable, ni visible mediante ecografía)

T1a en un máximo de un 5% del tejido extraído

T1b en más de un 5% del tejido extraído

T1c tumor identificado en biopsia de aguja realizada al estar elevado el PSA sérico

T2 - Carcinoma palpable o visible mediante ecografía, limitado al órgano

T2a tumor que afecta como máximo a la mitad de un lóbulo

T2b tumor que afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos

T2c tumor que afecta a ambos lóbulos

T3 - Carcinoma que se extiende a la cápsula prostática

T3a extensión extracapsular unilateral/bilateral

T3b invasión de las vesículas seminales

T4 - Carcinoma con fijación local o infiltración a órganos adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o se fija a la pared pelviana

Tumor primario (pT): Clasificación histopatológica

pT2* - Tumor limitado al órgano

T2a tumor que afecta como máximo a la mitad de un lóbulo

T2b tumor que afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos

T2c tumor que afecta a ambos lóbulos

pT3 - Carcinoma que se extiende a la cápsula prostática

T3a extensión extracapsular**

T3b invasión de las vesículas seminales

pT4 - Carcinoma que invade la vejiga y/o el recto

*No existe T1 en la clasificación histopatológica

** Los márgenes de resección positivos deben indicarse

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx - Ganglios linfáticos regionales no evaluados

N0 - Sin evidencia de metástasis ganglionar

N1 - Metástasis en un nódulo linfático o nódulos linfáticos regionales

N2 - Metástasis a un solo ganglio de > 2 cm o metástasis múltiples pero ninguno de > 5 cm

N3 - Metástasis a un ganglio de > 5 cm

Metástasis a distancia (M)

Mx metástasis a distancias no detectables

M0 sin metástasis a distancia

M1 metástasis a distancia

M1a no en ganglio(s) regionales

M1b hueso

M1c otros sitios

endocrina de las células tumorales o valoración del volumen tumoral (afectación de más del 50% de un cilindro o de más de 2 cilindros) (28).

La determinación del volumen tumoral es fundamental para la valoración pronóstica del carcinoma incidental. En el momento actual, y tras numerosas discusiones sobre como estudiar el tejido para evaluar el volumen de la mejor forma posible, se ha establecido que, la pre-

TABLA V

CÁNCER DE PRÓSTATA: DISTRIBUCIÓN DEL ESTADIO TUMORAL EN RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO, TASA DE SUPERVIVENCIA Y TASA DE CURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (15)

<i>Estadio</i>	<i>Pacientes (%)</i>	<i>Pronóstico</i>	<i>Tasa de supervivencia (10 años) (%)</i>	<i>Tasa de curación (%)</i>
T1a	10	Tratamiento a veces innecesario	95	85
T1b-T2 (A2-B2)	30	A veces curable	80	65
T3-T4 (C1-2)	10	Ocasionalmente curable	60	25
N+ (D1)	40	Raramente curable	40	< 5
M+ (D2)	10	Incurable	10	< 1
Todos los estadios	100		51	32
Menos los T1a			45	25

sencia de adenocarcinoma en un máximo de un 5% del tejido enviado al patólogo, separa los carcinomas incidentales pequeños (T1a) de los grandes (T1b) (28).

En cuanto a los adenocarcinomas detectados por el PSA, es preciso señalar que no hay estadio patológico equivalente al estadio clínico T1c y tales tumores son invariablemente sobreestadificados tras la cirugía (generalmente como estadio patológico T2 o T3). Los adenocarcinomas con estadios clínicos T1c y los que son T2a y T2b son similares: en cuanto a localizaciones tumorales, diámetros máximos, multifocalidad frecuente, grados tumorales, contenido de ADN y estadios patológicos.

Cuando se trata de valorar la extensión en piezas de prostatectomía radical hay que evaluar correctamente (existen distintos procedimientos al respecto) el volumen tumoral. Asimismo, debemos identificar la invasión del tejido adiposo periprostático; la evidencia de invasión de la denominada cápsula prostática, pero sin invasión del tejido periprostático, no parece tener trascendencia pronóstica y no modifica la categoría T (92); esto es, si hay extensión a los límites quirúrgicos sin afectación del tejido periprostático, la categoría T no se modifica, si bien estos casos tienen mayor tendencia a la recidiva (28).

A veces, las características histológicas no son claras y la presencia de invasión de la "cápsula prostática", de los vasos sanguíneos o linfáticos, o la ocupación del espacio perineural, son esenciales para el diagnóstico del cáncer prostático. La interpretación de la presencia de glándulas en el espacio perineural debe ser cuidadosa, ya que se ha descrito la presencia de glándulas normales (no neoplásicas) en dicho espacio, en algunos casos de patología prostática benigna, e incluso en próstatas normales (93,94). A este respecto, es conveniente señalar que, si bien la presencia de tumor en el espacio perineural es de utilidad para el establecimiento del diagnóstico, la invasión vascular sanguínea tiene, además, valor pronóstico, ya que predice un curso desfavorable (95).

Los pacientes con ganglios linfáticos regionales positivos (Fig. 4), independientemente del estadio inicial del tumor primario (Tablas III y IV), tienen una elevada incidencia (en torno al 80%) de metástasis a distancia en 5 años de seguimiento. Asimismo, la localización de los ganglios afectados tiene importancia pronóstica, puesto que si los invadidos son los pélvicos, la supervivencia libre de enfermedad baja hasta el 71%, e incluso hasta el 30% si los afectados son los ganglios periaórti-

cos, frente a supervivencias del 86% en los pacientes con ganglios negativos (13).

En cuanto a las metástasis a distancia, los hallazgos de la gammagrafía ósea, cuando son positivos, constituyen una evidencia de progresión de las mismas (92); los niveles plasmáticos de fosfatasa ácida prostática, se correlacionan estrechamente con la diseminación tumoral.

En definitiva, la trascendencia de la estadificación (tratado en otro capítulo de esta monografía) en el pronóstico de los adenocarcinomas prostáticos se fundamenta en los siguientes hallazgos: a) el volumen tumoral determina la probabilidad de enfermedad metastásica (escasa si es menor de 1 cc, coincidente con una menor fracción de crecimiento del tumor, y muy elevada si es mayor de 4 cc), estando asimismo asociado a fenómenos de invasión capsular; b) el número de ganglios linfáticos afectados no está relacionado con la existencia de metástasis, pero sí, con la supervivencia del paciente, si bien esta no se modifica con el tratamiento radioterápico; y c) la presencia de metástasis óseas empeora el pronóstico.

ANÁLISIS BIOQUÍMICOS (SÉRICOS) DE ANTÍGENOS PROSTÁTICOS

En los últimos años se ha dado gran importancia a uno de los marcadores más selectivos en el campo de la oncología: el antígeno prostático específico (PSA). PSA está reconocido como el único marcador tumoral disponible para el diagnóstico, estadificación y monitorización del cáncer de próstata (96). Aunque la producción de PSA y la presencia en el suero no son específicos del cáncer de próstata, el nivel sérico de PAS se correlaciona con el tamaño/volumen de la próstata y el volumen tumoral (Fig. 5), así como con el estadio (97).

Desde el punto de vista bioquímico, el PSA es un factor pronóstico tan potente que condiciona las actuaciones urológicas a diario, pues, cuando el PSA es menor de 4 ng/ml, el 82% de los tumores son "órgano-confinados"; cuando el PSA se sitúa entre 4 y 10 ng/ml lo son el 75% y cuando las cifras de PSA son superiores a 10 ng/ml, solamente el 48% de los tumores son intraprostáticos. Estos datos significan que la elevación progresiva de PSA condiciona, sistemáticamente, las situaciones clínico-patológicas de: a) tumor localizado; b) tumor localmente avanzado;

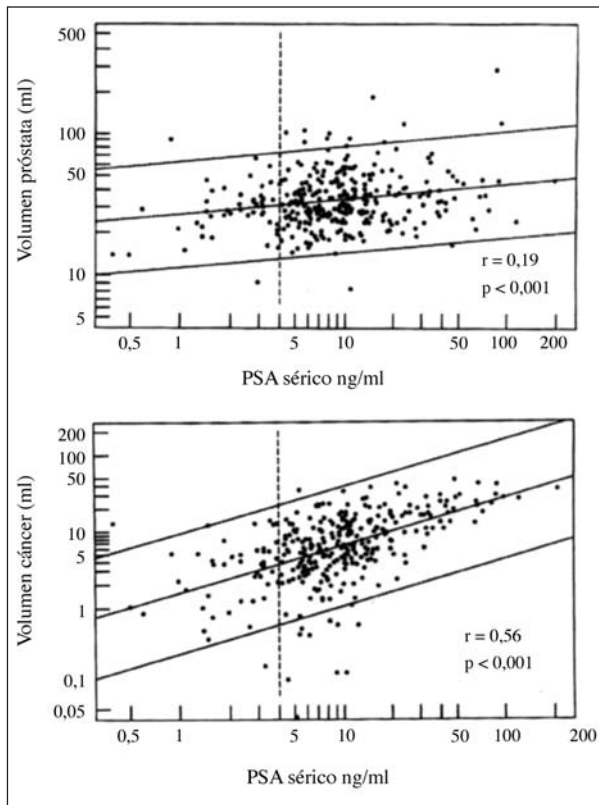


Fig. 5. Relación de los niveles séricos de PSA con el volumen de la próstata y del cáncer prostático (29).

c) tumor con afectación ganglionar; y d) tumor diseminado (7).

Ya señalamos la correlación entre niveles plasmáticos de fosfatasa ácida prostática con el fenómeno de diseminación del carcinoma prostático: elevaciones por encima del 25% del valor máximo normal empeoran el pronóstico. Además, se observa enfermedad metastásica con mayor frecuencia en pacientes con niveles séricos elevados de hormona de crecimiento, fosfatasa alcalina (isoenzimas ósea o hepática), antígeno polipeptídico (proteína del citoesqueleto sintetizada en la fase de división celular que es liberada por las células en rápido crecimiento), poliaminas, isoenzimas IV o V de LDH e isoenzima B/B de la creatinquinasa, así como en casos de elevación de la hidroxiprolinuria.

FACTORES RELACIONADOS CON EL HUÉSPED

En el Registro Hospitalario de Tumores (RHT) de nuestro hospital la supervivencia global en los pacientes con cáncer de próstata fue del 55% a los 80 meses (Fig. 6). A su vez, esta supervivencia ha sido valorada en relación con diferentes parámetros, algunos de los cuales se mencionarán después (98).

Un gran número de factores del paciente han sido analizados a lo largo del tiempo (13). De todos ellos, y sin entrar en pormenorizaciones (que escapan de la orientación de este capítulo), los que más parece influir en el pronóstico son:

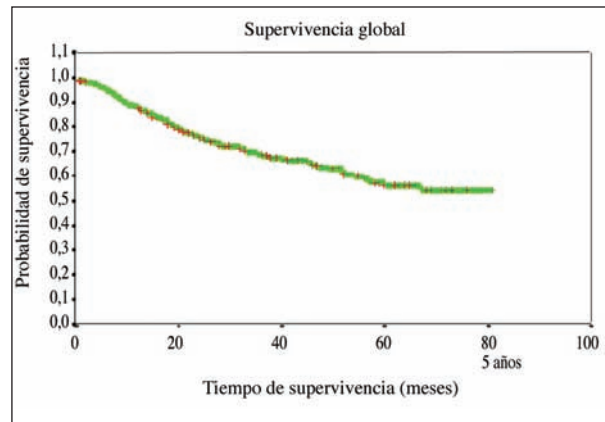


Fig. 6. Curva de supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata en nuestro medio (98).

EDAD Y RAZA

La edad del paciente, en conjunto, no es un importante parámetro pronóstico. Es cierto que algunos casos de cáncer prostático en menores de 35 años muestran una pobre diferenciación y un comportamiento muy agresivo (99). Sin embargo, el análisis estadístico de carcinomas prostáticos en mayores de 40 años (la gran mayoría) no revela una relación definida entre la edad y supervivencia (100). Por último, se ha señalado que en los pacientes mayores de 70 años el cáncer de próstata tiene peor pronóstico, pero ello puede ser debido a un mayor volumen tumoral y a la peor diferenciación neoplásica observada en los tumores de ancianos (88). En el RHT de nuestro hospital observamos que la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata disminuye con la edad (98) (Fig. 7).

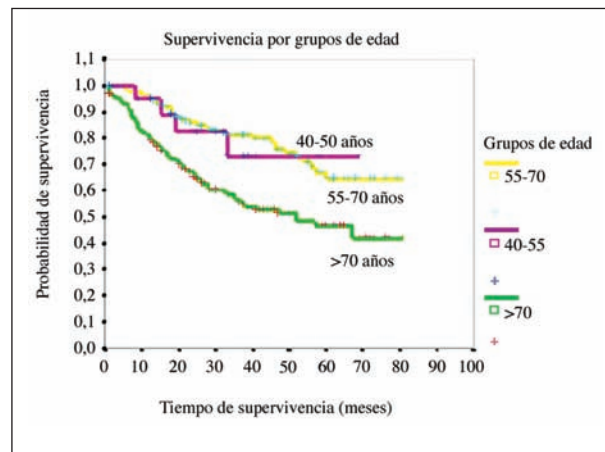


Fig. 7. Curva de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en nuestro medio, en relación con la edad (98).

Tradicionalmente se ha considerado que la mortalidad es menor en orientales e indios y también en negros (en los que es más frecuente el cáncer de próstata que en los blancos). No obstante, algunos estudios más recientes señalan que la raza no está relacionada con un peor pronóstico, sino a que tienen un estadio más avanzado

en el momento de su presentación; cuando la enfermedad se estratifica por grado y estadio, la supervivencia es similar en ambas razas (101,102).

Por último, el cáncer prostático hereditario supone un 9% de todos los cánceres, pero esta cifra asciende al 40% en la enfermedad neoplásica prostática de comienzo temprano (103).

COMORBILIDAD

Junto con la edad, la comorbilidad parece ser el factor más importante relacionado con la supervivencia en pacientes con enfermedad localizada o avanzada (12).

“PERFORMANCE STATUS”

Es otro de los parámetros pronósticos clínicos en pacientes con enfermedad avanzada: un peor “*performance status*” generalmente se asocia una supervivencia más corta (104).

OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS

Algunos parámetros clínicos, tales como niveles de hemoglobina, albúmina, creatinina, rápida pérdida de peso y bajo nivel sérico de testosterona, representan el estado vital del individuo. Y así, un alto nivel sérico de testosterona pretratamiento parece ser un factor predictivo independiente del retraso en la aparición de metástasis después de la radiación en el cáncer prostático localizado (105). Los síntomas debidos al cáncer son indicadores de un peor pronóstico, como síntomas del trato urinario inferior o dolor en los lugares metastásicos.

En pacientes con cáncer prostático metastásico, los factores pronósticos asociados con la extensión de la enfermedad incluyen: anemia, anorexia, fosfatasa alcalina elevada y número de lesiones óseas (106). Varias experiencias señalan, tras efectuar análisis multivariable de los resultados, que los pacientes pueden dividirse en pacientes con bueno (3,5 años de supervivencia media) y mal (1,75 años de supervivencia media) pronóstico,

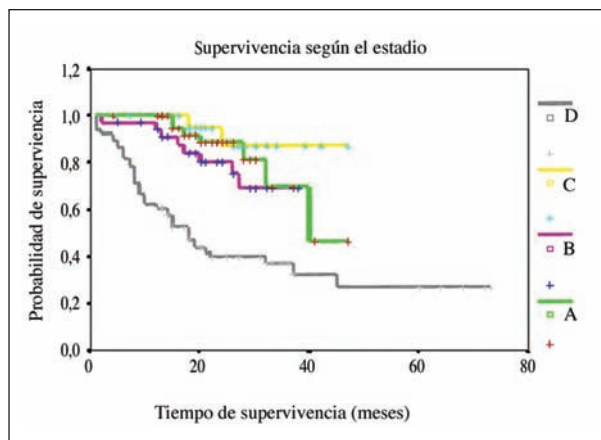


Fig. 8. Curva de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en nuestro medio respecto el estadio tumoral (98).

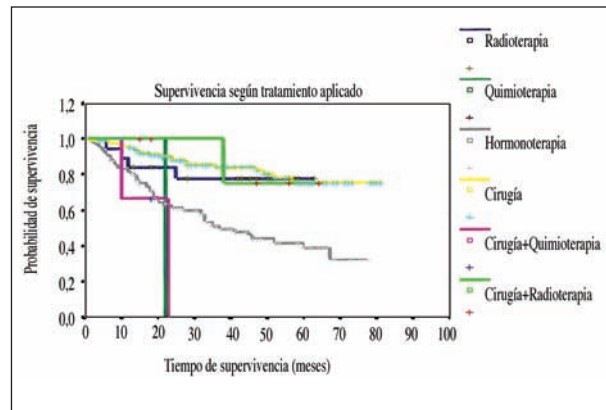


Fig. 9. Curva de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en nuestro medio, respecto al tratamiento recibido (98).

basándose en el “*performance status*”, hemoglobina, nivel de dolor, fosfatasa alcalina y, lógicamente, la categoría T y el grado en el momento del diagnóstico (107).

TABLA VI

CATEGORÍAS DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RELACIONADOS CON EL TUMOR (10)

Categoría I

- PSA sérico
- Grados de Gleason
- Estadio patológico
- Bordes/márgenes quirúrgicos

Categoría II

- Ploidía de ADN
- Volumen tumoral en la prostatectomía radical
- Volumen tumoral en las biopsias por punción
- Subtipos histológicos

Categoría III

- Invasión perineural
- Micrometástasis en ganglios linfáticos
- Redondez nuclear
- Texturas de la cromatina nuclear
- Figuras de mitosis
- Ki-67/MIB-1
- Apoptosis
- Derivados del PSA (velocidad PSA, densidad PSA, PSA libre/PSA global-ligado, complejos PSA)
- Receptores de andrógenos (RA)
- Diferenciación neuroendocrina
- Kalicleína-2 glandular humana
- Antígeno de membrana prostático-específico (PSMA)
- Densidad de microvasos
- Integrinas
- Factor de crecimiento transformante beta
- Otros (menos difundidos)

FACTORES RELACIONADOS CON EL ENTORNO/TRATAMIENTO

En el RHT de nuestro hospital (98) la probabilidad de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata (a los 80 meses) en los estadios A y B fue cercana al 60% y en el estadio D no llegó al 45% (Fig. 8) y, respecto al tratamiento recibido, observamos que los grupos de enfermos tratados con quimioterapia (cirugía+quimioterapia y quimioterapia solamente) son los que fallecieron antes de los 12 meses de seguimiento (Fig. 9).

ÍNDICES DE SENSIBILIDAD HORMONAL

La presencia de receptor androgénico en la próstata es un índice de sensibilidad hormonal, pues existe una correlación significativa entre su presencia y la respuesta a la terapia hormonal. Sin embargo, se citan

dificultades técnicas para su caracterización en tejido prostático humano, tales como: está presente tanto en el epitelio como en el estroma; la propia heterogeneidad celular del carcinoma prostático; la contaminación de los tejidos con la globulina sérica transportadora de testosterona-estradiol; el alto contenido endógeno de dihidrotestosterona (que casi satura la proteína receptora); el alto contenido de enzimas proteolíticas (que conduce a la inactivación del receptor); y, finalmente, la presencia en el citosol de una proteína que se une con alta afinidad a la metiltienolona (pero que tiene patrón de receptor de progesterona) (13,38).

Conviene recordar en este momento que la demostración de un componente neuroendocrino en el adenocarcinoma apunta hacia una resistencia a la terapia hormonal, debido a la menor sensibilidad de los elementos neuroendocrinos a los esteroides sexuales (21,22,108), así como por otros factores (109).

TABLA VII

FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO (8-12)

<i>Factores pronósticos</i>	<i>Dependientes del tumor</i>	<i>Dependientes del paciente</i>	<i>Dependientes del entorno y tratamiento</i>
<i>Esenciales</i> (Categoría I)	Nivel sérico de PSA Estadio patológico Grado (Gleason) Bordes/márgenes quirúrgicos	Edad Comorbilidad Estado general	Factores socio-económicos
<i>Adicionales</i> (Categoría II)	Ploidía de ADN Volumen tumoral (en la prostatectomía radical y en las biopsias por punción) Subtipos histológicos	RTU prostática Raza	Acceso al sistema sanitario Especialistas
<i>Nuevos y prometedores</i> (Categoría III)	(Véase Tabla VIII)		

TABLA VIII

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO (8-12)

<i>Factores pronósticos</i>	<i>Dependientes del tumor</i>	<i>Dependientes del paciente</i>	<i>Dependientes del entorno y tratamiento</i>
<i>Esenciales</i> (Categoría I)	Categorías T, N, M Grado (Gleason) Nivel de PSA Bordes/márgenes quirúrgicos	Edad Comorbilidad Estado general	Factores socio-económicos
<i>Adicionales</i> (Categoría II)	Hemoglobina Fosfatasa alcalina Creatinina		Acceso al sistema sanitario Especialistas
<i>Nuevos y prometedores</i> (Categoría III)	PSMA EGFR RA		

MÉTODO DEL DIAGNÓSTICO INICIAL

El uso de la resección transuretral está asociada con un peor pronóstico, posiblemente debido a que los tumores que requieren este tipo de tratamiento se presentan con obstrucción uretral, tienen una masa tumoral mayor y son, en una gran proporción, pobremente diferenciados, por lo que tiene mayor probabilidad de metástasis a distancia y una supervivencia significativamente menor (88,109).

OTROS POSIBLES FACTORES

Apenas existen datos fidedignos acerca de la influencia de las condiciones socio-económicas, el control de calidad y el acceso a la asistencia, lo cual seguro que influirá en la eficacia del tratamiento y en la supervivencia.

CONCLUSIONES

Un carcinoma de próstata común se caracteriza por una marcada heterogeneidad en términos de diferenciación, patrón microscópico y agresividad biológica; muchos carcinomas son multifocales con variaciones significativas en el grado tumoral entre focos tumorales separados anatómicamente.

La progresión del cáncer de próstata, al igual que sucede en otros tumores malignos, es un proceso de múltiples etapas, acompañado por cambios genéticos y epigenéticos que implican fenómenos de adhesión, invasión y angiogénesis.

Con el objetivo de conocer el papel que juega cada uno de los distintos factores pronósticos en el cáncer de próstata relacionados con el tumor, el Grupo de Trabajo

sobre Cáncer de Próstata, constituido por el Colegio de Patólogos Americanos (10), ha estratificado los factores pronósticos -de acuerdo con su relevancia clínica- en tres grupos o categorías (Tabla VI). Tras su análisis, podemos observar que la ploidía de ADN se sitúa inmediatamente por detrás de los tres factores pronósticos que han sido considerados, clásicamente, como fundamentales -estadio patológico, grado histológico (Gleason) y antígeno prostático específico (PSA)- y por delante de todos los demás (morfométricos, proliferativos, de biología molecular, etc.) (8-12).

En el cáncer de próstata, el valor pronóstico y predictivo de los factores relacionados con el paciente y con su entorno/tratamiento en la actualidad son mucho menos relevantes (12).

Los parámetros convencionales usados para calcular los índices de posibilidad de tratamiento secundario (después del intento de tratamiento curativo local) serán del orden siguiente: a) bajo riesgo, PSA < 5 ng/ml, estadio T1-2N0M0 y sumatorio de Gleason < 6; b) alto riesgo, PSA > 15 ng/ml, T3-4N+M1 y sumatorio de Gleason > 7; y c) riesgo intermedio, con valores entre los grupos anteriores (110).

Por último, es preciso hacer algunas matizaciones diferenciales entre las formas localizada (Tabla VII) y diseminada (Tabla VIII) en cuanto a los factores pronósticos y predictivos en el cáncer de próstata (12).

CORRESPONDENCIA:

A. Matilla
Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Campus Universitario de Teatinos
29071 Málaga

BIBLIOGRAFÍA

- Blacklock NJ. Prostate: morphology in health and disease. *Recent Results Cancer Res* 1981; 78: 21.
- McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 1978; 15: 340-5.
- McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 1981; 17 (Supl. 3): 16.
- McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992; 23: 259-66.
- Helpap B. Review of the morphology of prostatic carcinoma with special emphasis on subgrading and prognosis. *J Urol Pathol* 1992; 1: 3-17.
- Resel L. Cáncer de próstata como problema clínico. *Patología* 1996; 29: 148-50.
- Jemal A. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23.
- Matilla A. Factores pronósticos en el carcinoma prostático. *Revisiones Cáncer* 1992; 2: 655-62.
- Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG. Prognostic factors in prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 1709-25.
- Bostwick DG, Grignon D, Hammond EH, Amin MB, Cohen M, Crawford D, et al. Predictive factors in prostate cancer. *College of American Pathologists Consensus Statements* 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995-1000.
- Mazzucchelli R, López-Beltrán A, Scarpelli M, Montironi R. Predictive factors in prostate needle biopsy. *Pathologica* 2002; 94: 331-7.
- Denis L, Murphy GP. Prostate cancer. En: *Prognostic factors in cancer*, Second edition. Gospodarowicz MK (ed.). Wiley-Liss: West Sussex, 2001. p. 577-89.
- De Vita VT, Hellman S, Rosener SA (eds). *Cancer. Principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2001. p. 1418-79.
- Algaba F, Moreno A, Trias I. *Uropatología tumoral: correlación morfológica, molecular y clínica*. Barcelona: Pulso Ed., 1996.
- Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. *Atlas of tumor pathology, Third Series, Fascicle 28. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2000. p. 111-255.
- Gleason D, Mellinger G. Veteran Administration Cooperative Research Group: Prediction of prognosis of prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 11: 58-64.
- Gleason DF, Vacarg D. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma in urologic pathology. En: Tannenbaum M (ed). *Urologic pathology: The prostate*. Philadelphia: Lea-Febiger, 1977. p. 171-98.
- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23: 273-9.
- Kem W. Well-differentiated adenocarcinoma of the prostate.

- Cancer 1978; 41: 2046.
20. Tannenbaum M, Tannenbaum Sh, De Sanctis PN, Olson CA. Prognostic significance of nucleolar surface area in prostate cancer. *Urology* 1982; 19: 546-51.
 21. Di Sant'Agnese PA, Mesy DE, Jensen KL. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: *Hum Pathol* 1987; 18: 849-56.
 22. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 287-96.
 23. Rosai J. Male reproductive system: Prostate and seminal vesicles. En: Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Vol 1, 8ª ed. St Louis: Mosby, 1996. p. 1221-44.
 24. Bostwick DG, Mann RB. Malignant lymphomas involving the prostate. A study of 13 cases. *Cancer* 1985; 56: 2932-8.
 25. Cos LR, Rashid HA. Primary non-Hodgkin lymphoma of the prostate presenting as benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1974; 298-328.
 26. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1969; 113: 429-34.
 27. Matilla A, Galera H, Zamorano L. El carcinoma prostático: aspectos anatomopatológicos. *Rev Clin Esp* 1969; 113: 429-34.
 28. Algaba F. Evaluación anatomopatológica de la extensión del cáncer de próstata. *Patología* 1996; 29: 165-70.
 29. Bostwick DG. Neoplasms of the prostate. En: Bostwick DG, Eble JN (ed.). *Urologic surgical pathology*. St Louis: Morby, 1997. p. 343-421.
 30. Brawn PN. The differentiation of prostate carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 246-51.
 31. Brawn PN, Ayala AG, von Escheban AC, Hussey DH, Johnson DE. Histological grading of prostate adenocarcinoma: the development of a new system and comparison with other methods. A preliminary study. *Cancer* 1983; 52: 246-51.
 32. Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 17.
 33. Mostofi FK. Problems of grading carcinoma of prostate. *Semin Oncol* 1976; 3: 161-9.
 34. Mostofi K, Davis J, Sesterhenn L. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer supplement* 1992; 70: 235-51.
 35. Mostofi FK. Malignant tumours of the prostate. En: Mostofi FK and Price EB (eds). *Tumours of the male genital system*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1973. p. 196-252.
 36. Gaeta JF, Asirwatham JE, Miller G, Murphy GP. Histologic grading of primary prostatic cancer: a new approach to an old problem. *J Urol* 1980; 123: 689-93.
 37. Gaeta JF. The accuracy of needle biopsy in the characterization of prostate cancer with the use of Gleason and Gaeta systems. *World J Urol* 1987; 5: 96.
 38. Murphy WM, Gaeta JF. Diseases of the prostate gland and seminal vesicles. En: Murphy WM, Ed.: *Urological pathology*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1989. p. 147-218.
 39. Bocking A, Sinagowitz E. Histologic grading of prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract* 1980; 168: 115-25.
 40. Bocking A, Ioachim K, Heinzl-Wacfi M. Combined histologic grading of prostatic carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 288-94.
 41. Vilches J, Aparicio A, López A, Gómez S. Evaluación morfológica de las distintas clasificaciones al uso del carcinoma prostático. *Actas Urol Esp* 1987; 11: 7-14.
 42. Velsalainen S, Lipponen P, Talja M, Kasurinen J, Syrjanen K. Nuclear morphometry is an independent prognostic value only in T1 prostatic carcinoma. *Prostate* 1995; 27: 110.
 43. JA, Yu E, Brawer MK. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2545.
 44. Tannenbaum M, Romas N, Maksem J, Shevchuk M. The prostate gland. En: Silverberg SG (ed). *Principles and practice of surgical pathology*, 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1990. p. 1587-632.
 45. Elhs DW, Leffers S, Davies Js. Multiple immunoperoxidase markers in benign hyperplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 279-84.
 46. Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ, Mostofi RK. Grading of prostate cancer (1): an analysis of the prognostic significance of single characteristics. *The prostate* 1985; 6: 81-100.
 47. Visakorpi T, Kallionemi JOP, Paronen IYI, Isola JJ, Heikkinen AI, Kovula TA. Flow cytometric analysis of DNA ploidy and Sphase fraction from prostatic carcinomas: implications for prognosis and response to endocrine therapy. *Br J Cancer* 1991; 64: 578-82.
 48. Naito S, Sakamoto N, Kotoh S. Proliferating cell nuclear antigen in needle biopsy specimens of prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1994; 26: 164-9.
 49. Kimura N, Watanabe M, Kubota M, Oonuma T, Mizokami A, Nagura H. Quantitative analysis of immunohistochemical androgen receptor and Ki-67 in prostatic carcinoma and its relationship to histologic grade. *Oncol Reports* 1994; 1: 69-73.
 50. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940.
 51. Gleave ME, Miayake H, Goldie J, et al. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology* 1999; 54: 36.
 52. Miyake H, Tolcher A, Gleave ME. Antisense Bcl-2 oligodeoxynucleotides inhibit progression to androgen-independence after castration in the Shionogi tumor model. *Cancer Res* 1999; 59: 4030.
 53. López A. Patología molecular del cáncer de próstata y de sus lesiones precursoras. *Patología* 1996; 29: 187-90.
 54. Rinker-Scaffer CW, Partin AW, Isaacs WB, Coffey DS, Isaacs TJ. Molecular and cellular changes associated with the acquisition of metastatic ability by prostatic cancer cells. *Prostate* 1994; 25: 249.
 55. Colombel M, Symans F, Gil S, O'toole KM, Chopin D, Benson M, et al. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone-refractory human prostate cancers. *Am J Pathol* 1993; 143: 390-400.
 56. Bookstein R, MacGrogan D, Hilsenbeck SG, et al. p53 is mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. *Cancer Res* 1993; 53: 3369.
 57. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 1511.
 58. Chéchié GE, Klein EA, Connelli R, Levin H. Correlation between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and lymph node metastases in prostatic cancer. En: *Oncogenes and molecular genetics of urological tumors*. Edimburgo: CA Olsson (ed) ChurchillLivingstone, 1992. p. 139.
 59. Fang J, Shing Y, Wiederschain D, Yan L, Butterfield C, Jackson G, et al. Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (8): 3884-9.
 60. Dedhar S, Saulnier R, Nagle R, Overall CM. Specific alterations in the expression of alpha-beta-1 and alpha-6-beta-4 integrins in highly invasive and metastatic variants of human prostate carcinoma cells selected by in vitro invasion through reconstituted basement membrane. *Clin Exp Metastases* 1993; 11: 391.
 61. Sinha AA, Wilson MJ, Gleason DF, Reddy PK, Sameni M, Slone BF. Immunohistochemical localization of cathepsin B in neoplastic human prostate. *Prostate* 1995; 26: 171.
 62. Ross JS, Nazeer T, Church K, Amato C, Figge H, Rifkin MD, Fisher HAG. Contribution of HER-2/neu oncogene expression to tumor grade and DNA content analysis in the prediction of prostatic metastases. *Cancer* 1993; 72: 3020-8.
 63. Sehgal G, Hua J, Bernhard EJ, et al. Requirement for matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) expression in metastasis by murine prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1998; 152: 591.
 64. Upadhyay J, Shekarriz B, Nemeth JA, et al. Membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 immunolocalization in human prostate: change in cellular localization associated with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4105.
 65. Latil A, Bieche I, Pesche S, et al. VEGF overexpression in clinically localized prostate tumors and neuropilin-1 overexpression in metastatic forms. *Int J Cancer* 2000; 89: 167.
 66. Joseph IB, Isaacs JT. Potentiation of the angiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regulation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers. *Cancer Res* 1997; 57: 1054.
 67. Melnyk O, Zimmerman M, Kim KJ, Shuman M. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a pre-clinical

- nical model. *J Urol* 1999; 161: 960.
68. Cohen MK, Arber DA, Coffield KS, Keegan GT, McClintock J, Speights VO Jr. Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. *Cancer* 1994; 74 (7): 1899-903.
 69. Coon JS, Paxton H, Lucy L, Hamburger H. Interlaboratory variation in DNA flow cytometry: results of the College of American Pathologist's survey. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 681-4.
 70. Takai K, Goellner JR, Katzmann JA. Static image and flow DNA cytometry of prostatic adenocarcinoma: studies of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *J Urol Pathol* 1994; 2: 39-48.
 71. Warzynsh MJ, Soeichtig CE, Maatman TJ. DNA analysis by flow cytometry of paraffin embedded core biopsies of the prostate. *Prostate* 1994; 24: 313-9.
 72. Adolfsson J. Prognostic value of desoxyribonucleic acid content in prostate cancer: A review of current results. *Int J Cancer* 1994; 58: 211-6.
 73. Shankey TV, Kallioniemi OP, Koslowsky JM. Consensus review of the clinical utility of the DNA content cytometry in prostate cancer. *Cytometry* 1993; 14: 497-500.
 74. Ross JS, Figge H, Bui HX. Prediction of pathologic stage and postprostatectomy disease recurrence by DNA ploidy analysis of initial needle biopsy specimens of prostate cancer. *Cancer* 1994; 74: 2811-8.
 75. Blanes A, Matilla A. Utilidad de la ploidía de ADN en el cáncer de próstata. *Patología* 1996; 29: 183-6.
 76. Grignon DJ, Hammond EH. College of american pathologist conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Report of the prostate cancer working group. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 1122-6.
 77. Falkmer UG. Methodologic sources of errors in image and flow cytometric DNA assessments of the malignancy potential of prostatic carcinoma. *Human Pathol* 1993; 23: 360-7.
 78. Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosome 8 instability in human prostate cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3824.
 79. Rubin MA, Gerstein A, Reid K, et al. 10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer. *Hum Pathol* 2000; 31: 504.
 80. Emmert-Buck MR, Vocke CD, Pozzatti RO, et al. Allelic loss on chromosome 8p12-21 in microdissected prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Res* 1995; 55: 2959.
 81. Vocke CD, Pozzatti RO, Bostwick DG, et al. Analysis of 99 microdissected prostate carcinomas reveals a high frequency of allelic loss on chromosome 8p12-21. *Cancer Res* 1996; 56: 2411.
 82. Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Scivolino PJ, et al. Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Genes Dev* 1999; 13: 966.
 83. Tanaka M, Komuro I, Inagaki H, et al. Nkx3.1, a murine homolog of *Drosophila* bagpipe, regulates epithelial ductal branching and proliferation of the prostate and palatine glands. *Dev Dyn* 2000; 219: 248.
 84. Graff JR, Konicek BW, McNulty AM, et al. Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27Kip1 expression. *J Biol Chem* 2000; 275: 24500.
 85. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1393.
 86. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 314.
 87. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999; 5: 280.
 88. MacLennan GT, Resnick MI, Bostwick DG. Pathology for urologists. Philadelphia: Saunders, 2003; 113-5.
 89. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; 71: 3582-93.
 90. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992; 23: 259-66.
 91. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897-906.
 92. Franks LM. Benign nodular hyperplasia of prostate. A review. *Ann R. Coll. Surg* 1954; 14: 92.
 93. Carstens PHG. Perineural glands in normal and hyperplastic prostates. *J Urol* 1980; 123: 686-91.
 94. McIntire TI, Franzini DA. The presence of benign prostatic glands in perineural spaces. *J Urol* 1986; 35: 507-9.
 95. Byar DP, Mostofi FK and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies examined by the step-section technique. *Cancer* 1972; 30: 5-13.
 96. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162(2): 293-306.
 97. Noldus J, Graefen M, Huland E, Busch C, Hammerer P, Huland H. The value of the ratio of free-to-total prostate specific antigen for staging purposes in previously untreated prostate cancer. *J Urol* 1998; 159(6): 2004-7; discussion 2007-8.
 98. Matilla A, Ramírez R, Álvarez M. Creación de una Red Nacional de RHT's para estudios de supervivencia. Curso corto. 21 Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Madrid, 29-31 mayo, 2003.
 99. Sandhu DP, Munson KW, Bengehiat A, Hopper IP. Natural history and prognosis of prostatic carcinoma in adolescents and men under 35 years of age. *Br J Urol* 1992; 69: 525-9.
 100. Aprikian AG, Zhang ZF, Fair WR. Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. A retrospective review of 151 patients. *Cancer* 1994; 74: 1768-77.
 101. Brawn PN, Jonson EH, Kuhl DL, Riggs MW, Speights VO, Jonson CF, et al. Stage at presentation and survival of white and black patients with prostate carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 2569-73.
 102. Witte MN, Kattan MW, Albani J, et al. Race is not an independent predictor of positive surgical margins after radical prostatectomy. *Urology* 1999; 54: 869-74.
 103. Smith JR, Freye D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. *Science* 1996; 274: 1371-4.
 104. De Voogt HJ, Suciú S, Sylvester R, et al. Members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cooperative Group: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: Results from 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. *J Urol* 1989; 141: 883-8.
 105. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Serum testosterone - a significant determinant of metastatic relapse for irradiated localized prostate cancer. *Urology* 1997; 49: 327-34.
 106. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, et al. Investigators of the National Cancer Institute Intergroup Study # 0036: Prognostic factors in stage D2 prostate cancer important implications for future trial: Results of a Cooperative Intergroup Study (INT.0036). *Sem Oncol* 1994; 21: 613-9.
 107. Sylvester RJ, Denis L, de Voogt H, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group: The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. *Eur Urol* 1998; 33: 134-43.
 108. Stratton M, Evans DJ, Lampert JA. Prostatic carcinoma evolving into carcinoid: selective effect of hormonal treatment? *J Clin Pathol* 1986; 39: 750-6.
 109. Eisenberger MA, Carducci MA. Chemotherapy for hormone resistant prostate cancer. En: Walsh PC, et al. (eds.). Campbell's urology, 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2003. cap. 86-95.
 110. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SG, et al. Use of second treatment following definitive therapy for prostate cancer. Data from CAPSURE database. *J Urol* 1998; 160: 1398-404.

Tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario

G. GARCÍA LEDO, J. L. GONZÁLEZ LARRIBA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo occidental, caracterizándose por una evolución lenta y previsible. En su evolución, frecuentemente, presenta metástasis a distancia, fundamentalmente óseas. En esta fase de enfermedad a distancia, disponemos de diversos tratamientos hormonales que permiten controlar la enfermedad durante años, con una escasa morbilidad, aprovechando la dependencia androgénica de estos tumores.

Tras la etapa de hormonodependencia se produce un fracaso de estos tratamientos y se entra en lo que se denomina hormonorrefractariedad. En esta situación de enfermedad a distancia o elevación del PSA, tras las manipulaciones hormonales, existen tratamientos útiles. Tanto el síndrome de abandono de antiandrógenos, como alguna manipulación hormonal de segunda o tercera línea, pueden alcanzar mejorías clínica significativas aunque de corta duración.

A pesar de que clásicamente se consideraba al cáncer de próstata como un tumor quimiorresistente, la modificación de los criterios de respuesta en este cáncer, así como el mejor desarrollo clínico de algunos citostáticos clásicos, como el mitoxantrone, los alcaloides de la vinca, etc., y la utilización de otros agentes más modernos, como los taxanos, especialmente docetaxel, vinorelbina, etc., han permitido desarrollar combinaciones citostáticas que repercuten no sólo en la calidad de vida, sino en el intervalo libre de progresión, e incluso en la supervivencia global.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Próstata. Hormonorrefractariedad. Quimioterapia. Taxanos.

ABSTRACT

Prostate cancer is a most common neoplasm in the West, and is characterized by a slow, foreseeable progression. It commonly develops distant metastases, primarily to the bone. For this stage of the disease several hormone-based treatments are available that take advantage of the dependence of these tumors on androgens, which may control the condition with low morbidity for years.

Following this hormone-dependent stage treatments fail and a so-called hormone-refractory phase takes over. Treatments exist that may be useful in this distant disease or PSA elevation situation after hormone manipulation. An antiandrogen withdrawal syndrome, as well as some sort of second or third-line hormone manipulation may result in significant – however short-lived – clinical improvement.

Although prostate cancer was classically considered a chemoresistant tumor, changes in response criteria, improved development of classic cytostatic drugs such as mitoxantrone, vinca alkaloids, etc., and the use of newer agents such as taxanes – particularly docetaxel, vinorelbine, etc. – have allowed the development of cytostatic combinations that have an impact not only on quality of life, but also on progression-free intervals and even overall survival.

KEY WORDS: Cancer. Prostate. Hormone-refractoriness. Chemotherapy. Taxanes.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer en el hombre y una importante causa de morbilidad en el mundo occidental (1). En su fase avanzada resulta incurable y los tratamientos de los que se dispo-

ne tienen un efecto exclusivamente paliativo (2,3). El tratamiento de elección en los pacientes con cáncer de próstata avanzado, es la supresión androgénica, bien mediante la orquiectomía, o mediante fármacos agonistas de la LHRH, asociados o no con antiandrógenos. Con esta primera maniobra terapéutica se consiguen

respuestas clínicas objetivas hasta en el 80% de los pacientes (mejoría del dolor óseo, descenso del PSA, regresión de las lesiones medibles, etc.) (4). La duración media de estas respuestas es de 12-24 meses, tras los cuales, la mayor parte de los pacientes vuelven a presentar progresión de la enfermedad, clasificándose entonces como hormonorrefractarios (4). En la década de los 70 se comenzaron a ensayar tratamientos con diversos agentes quimioterápicos en estos pacientes. Sin embargo, a pesar de la euforia inicial, las escasas respuestas objetivas, llevaron a concluir que se trataba de una neoplasia insensible a la quimioterapia (5,6). Esta idea se reforzó con la publicación en 1985, de una revisión de 17 ensayos clínicos, en la que se había obtenido una tasa de respuestas de tan sólo el 4,5% (1). Estos decepcionantes resultados se confirmaron en 1992, en otra revisión de 24 ensayos clínicos, en la que la tasa de respuestas obtenida fue del 8,7% (7). En los últimos años ha resurgido el interés por el estudio de la eficacia de nuevos agentes quimioterápicos y se está desechando la idea de que se trata de una neoplasia insensible a la quimioterapia. Al tratarse de una neoplasia con predominio de metastatización ósea y sin lesiones medibles en el 80% de los casos (1), resulta difícil la valoración de la respuesta al tratamiento siguiendo los criterios habituales aplicados en otros tumores. La utilización del descenso de las cifras del PSA y de la mejoría de los síntomas como nuevos parámetros de respuesta al tratamiento, han demostrado que los agentes quimioterápicos sí pueden ser útiles en el cáncer de próstata hormonorrefractario (8-10) y, aunque hasta el momento no habían conseguido mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes, sí se han demostrado respuestas sintomáticas significativas.

EVOLUCIÓN A LA HORMONO-REFRACTARIEDAD DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata diseminado pasa por diferentes etapas en función de su dependencia hormonal. Así, en las fases iniciales, las células neoplásicas son muy similares a las del epitelio prostático normal y dependen de los andrógenos para proliferar. En esta fase, hormonossensible y andrógeno-dependiente, el tratamiento de elección es la supresión del estímulo androgénico, con lo que se consigue alrededor de un 80% de respuestas (2) (Fig. 1).

Dado que el 90-95% de los andrógenos circulantes del varón proceden de la secreción testicular, la mayor reducción de sus niveles se consigue mediante la castración quirúrgica o médica. La orquiectomía bilateral se estableció como tratamiento estándar en la década de los 60, demostrando respuestas clínicas de hasta el 70%. Sin embargo, el impacto psicológico que este tratamiento tiene en los pacientes ha hecho que, en la actualidad, haya sido desplazada por la castración médica, con análogos de la LHRH. La supresión de la acción del 5-10% de los andrógenos, no producidos por los testículos sino por las suprarrenales, se consigue con los antiandrogénos. Los más utilizados son el acetato de ciproterona, la

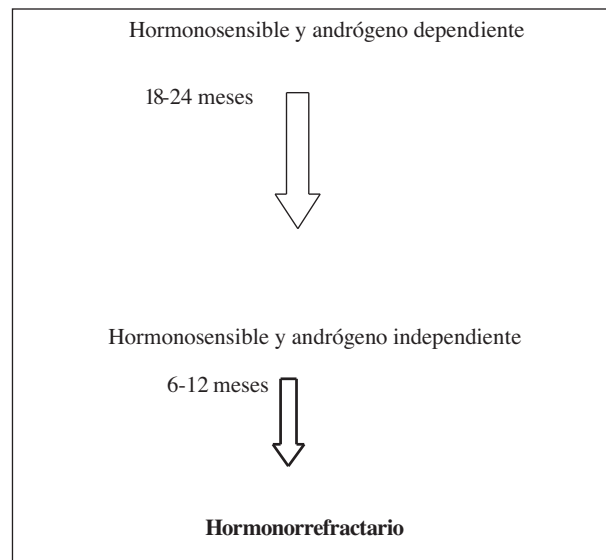


Fig. 1. Etapas de la evolución del cáncer de próstata metastásico.

flutamida, la bicalutamida, el acetato de megestrol y el ketoconazol. El empleo de estos fármacos conjuntamente con agonistas de la LHRH se utiliza para conseguir un bloqueo androgénico completo. Esta primera maniobra terapéutica resulta eficaz durante un plazo limitado de unos 18-24 meses, tras los cuales, las células prostáticas se convierten en insensibles a los antiandrogénos aunque pueden responder a agentes hormonales de segunda línea o a la retirada de los antiandrogénos.

En pacientes con bloqueo androgénico completo, se ha observado hasta un 20% de respuestas del PSA, aunque de muy corta duración, tras la retirada del tratamiento con flutamida, efecto denominado "síndrome de retirada del antiandrogénico". Esta reacción paradójica parece deberse a que la presencia de mutaciones en el gen del receptor androgénico hacen que pueda ser estimulado por los mismos antiandrogénos (11,12). Tras la progresión a esta maniobra hormonal, la administración de una segunda línea de hormonoterapia puede conseguir hasta un 20% de respuestas, con una duración media de 6-12 meses. Diversos agentes han demostrado actividad en esta etapa, como la bicalutamida, el ketoconazol, la aminoglutetimida, la hidrocortisona, los estrógenos, los progestágenos y los glucocorticoides.

Después de las maniobras hormonales anteriores, se produce la proliferación de clones de células prostáticas independientes del estímulo hormonal, llegándose a la etapa de hormonorrefractariedad en la que el tratamiento de elección es la quimioterapia.

En los últimos años se han producido importantes avances en cuanto al conocimiento de los mecanismos moleculares que pueden estar implicados en la evolución a la hormonorrefractariedad del cáncer de próstata. La identificación de nuevas dianas terapéuticas permitirán en el futuro el diseño de esquemas de tratamiento más específicos y posiblemente más activos que los que disponemos en la actualidad. Se han identificado numerosos mecanismos moleculares que podrían intervenir en la evolución a la hormonorrefractariedad. Algunos

de ellos implican al receptor de andrógenos (RA) y sus vías de señalización, mientras que otros se relacionan con mutaciones en oncogenes o genes supresores (11-13) (Tabla I).

TABLA I

MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA HORMONORREFRACTARIEDAD

Relacionados con el receptor androgénico	
Mutaciones	Activación por otros ligandos (corticoides, flutamida...)
	Acción agonista de los antagonistas
Amplificación	Aumento de sensibilidad a andrógenos
	Activación independiente de ligando (Her2/neu, IGF1, ILe6)
Alteración del reclutamiento de factores correguladores del promotor	
No relacionadas con el receptor androgénico	
Sobreexpresión de genes de supervivencia (Bcl-2)	
Aumento de vías de factores de crecimiento alternativas (EGFR)	

MECANISMOS RELACIONADOS CON EL RA

Uno de los principales mecanismos implicados en la hormonorrefractariedad, consiste en el aumento de la señal mediada por el receptor androgénico, que puede ser debida, bien a mutaciones en el gen que lo codifica (especialmente en la región que codifica el dominio de unión al ligando) o bien, a su sobreexpresión. Las mutaciones en el gen del RA hacen que pueda ser activado por otros ligandos distintos a los andrógenos, como los corticoides o la flutamida, o que agentes antagonistas de este receptor, ejerzan una acción agonista (base molecular del síndrome de retirada de los antiandrógenos) (12). El aumento de los niveles de RA debido a la sobreexpresión del gen que lo codifica, aumenta la sensibilidad de las células prostáticas a pequeñas cantidades de andrógenos residuales (síndrome del RA hiperactivo) o incluso, puede dar lugar a la activación del RA, independiente de ligando, a través de tirosin-quinasas asociadas a receptores como el Her2/neu o los del IGF1 e ILe6 (12-14). Por último, puede haber un aumento de la transcripción de los genes diana de los RA, mediante la alteración del reclutamiento de las moléculas que actúan como correguladoras de estos receptores (activadoras o represoras) en su unión a los promotores (15).

MECANISMOS INDEPENDIENTES DEL RA

La inducción de la proliferación de las células del cáncer de próstata, puede ser independiente del RA, mediante cambios en la expresión de oncogenes y genes supresores. Numerosos estudios han analizado los cambios que se producen en el perfil génico de las células prostáticas durante el tratamiento hormonal (16,17). Uno de los principales genes que se ha relacionado con la evolución hacia la hormonorrefractariedad de las células prostáticas, ha sido el bcl-2. Este oncogén se encuentra sobreexpresado en el 60% de los tumores prostáticos hormonorrefractarios, dando lugar al aumento de la supervivencia de las células mediante la inhibición de su apoptosis (16-18). La sobreexpresión de este gen, confiere resistencia, tanto a los tratamientos hormonales, como a la radioterapia y a ciertos agentes quimioterápicos (16-18). Se ha experimentado con oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el mRNA codificado por bcl-2, que han demostrado que al interferir con la expresión de este gen se consigue aumentar la apoptosis celular y la sensibilidad a los tratamientos quimioterápicos (18,19).

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Se han llevado a cabo múltiples ensayos con agentes quimioterápicos en pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario. Los primeros estudios evaluaron la actividad de diversos fármacos en monoterapia, con respuestas en torno al 20% sin que ninguno de ellos mostrase superioridad frente a los otros. Entre los agentes más estudiados están la adriamicina, el mitoxantrone, el 5FU, la ciclofosfamida, el metotrexate, el cisplatino y la estramustina (20). En los últimos años, se ha centrado el interés en la experimentación con otros agentes, como los taxanos y la vinorelbina, fundamentalmente en regímenes de poliquimioterapia.

A pesar de los numerosos estudios llevados a cabo con esquemas de poliquimioterapia, ninguno de ellos ha conseguido, hasta el momento, mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario. Sin embargo, en los últimos años, el cambio de los criterios de evaluación de respuesta en el cáncer de próstata, ha permitido conocer que diversas combinaciones sí son eficaces en cuanto a la paliación de síntomas y a la obtención de respuestas del PSA (descenso > 50% en las cifras de PSA que se mantiene, al menos 8 semanas). Los fármacos más estudiados en regímenes de poliquimioterapia han sido el mitoxantrone, la estramustina, la vinblastina, la vinorelbina y los taxanos.

MITOXANTRONE

La combinación de mitoxantrone + prednisona ha sido el tratamiento estándar del cáncer de próstata hormonorrefractario hasta el momento actual. En 1996 se publicaron los resultados de un ensayo fase III, en el que 161 pacientes con dolor como síntoma principal, fueron randomizados a

recibir tratamiento con la combinación de mitoxantrone + prednisona o prednisona sola (21). Los pacientes que progresaban al tratamiento con prednisona podían ser cruzados a la rama con mitoxantrone. El objetivo principal del estudio era la disminución del dolor de los pacientes. Como objetivos secundarios se evaluaron la duración de la paliación sintomática y del descenso del PSA, la mejoría de la calidad de vida y la supervivencia global. El tratamiento combinado de mitoxantrone + prednisona fue significativamente superior al de prednisona en monoterapia en cuanto a la mejoría del dolor y la duración de esta respuesta sintomática (43 vs 18 semanas; $p < 0,001$). El tratamiento combinado fue bien tolerado. No hubo diferencias entre los dos brazos de tratamiento, en cuanto a la supervivencia global, aunque este resultado podría ser debido al cruce a la rama de mitoxantrone de los pacientes que progresaban a la prednisona en monoterapia. En 1998 se publicó un análisis de coste-efectividad basado en los resultados de este estudio y se demostró que la combinación de mitoxantrone + prednisona disminuía la necesidad de ingreso hospitalario de los pacientes, el consumo de analgésicos, las fracturas óseas y la necesidad de otros tratamientos (22).

En 1999, el *Cancer and Leukemia Group B (CALGB)* llevó a cabo otro ensayo con 242 pacientes hormonorrefractarios, comparando en este caso, la combinación de mitoxantrone e hidrocortisona frente a hidrocortisona en monoterapia (10). El objetivo principal de este estudio era la supervivencia global. Como objetivos secundarios se evaluaron la supervivencia libre de progresión, la calidad de vida y la tasa de descenso del PSA. No hubo diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento en cuanto a la supervivencia global (12,3 vs 12,6 meses; $p > 0,77$), pero sí se demostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la rama de tratamiento con mitoxantrone, en cuanto a la supervivencia libre de progresión (3,7 vs 2,3 meses; $p < 0,025$), la mejoría de la calidad de vida y el descenso de los niveles de PSA (10).

ESTRAMUSTINA

Se trata de un fármaco que resulta de la combinación de estradiol y mostaza nornitrogenada que interfiere con la mitosis celular mediante su unión a la tubulina y a las proteínas asociadas a los microtúbulos (23,24). Estudios preclínicos demostraron su eficacia en el cáncer de próstata, especialmente en combinación con otros agentes antimicrotúbulos, como etopósido, vinblastina, paclitaxel, docetaxel y vinorelbina (25-27). Los diversos estudios llevados a cabo, utilizando combinaciones de estramustina con alguno de estos fármacos, han obtenido resultados muy similares. Las combinaciones más estudiadas han sido las de estramustina con vinblastina o con etopósido, obteniéndose en ambos casos respuestas del PSA en el 45-52% de los pacientes (4,23,28-30). Un estudio fase III publicado en 1999 comparó el tratamiento con estramustina más vinblastina frente a la estramustina en monoterapia. Aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global de los pacientes, sí hubo un beneficio significativo con la combinación, respecto al tiempo a la progresión (3,7 vs 2,2 meses; $p < 0,001$)

y al mantenimiento de la respuesta del PSA (31). Las principales complicaciones de los esquemas con estramustina fueron los episodios de trombosis venosa profunda (10-20%) y los trastornos gastrointestinales (32,33).

ALCALOIDES DE LA VINCA: VINBLASTINA Y VINORELBINA

Estos dos fármacos han sido ampliamente evaluados como tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario, fundamentalmente en combinación con otros agentes antimicrotúbulos, como la estramustina o los taxanos. En monoterapia, la tasa de respuestas obtenidas con la vinblastina oscila en torno al 20%, ascendiendo hasta un 45-52% cuando se combina con estramustina (23,28,30). Un estudio fase III publicado en 1999, comparaba el tratamiento con vinblastina a dosis de 4 mg/m²/semana durante 6 semanas, con la misma dosis de vinblastina más estramustina administrada los días 1 a 42 de cada ciclo, repitiéndose estos cada 8 semanas. La diferencia entre las dos ramas fue estadísticamente significativa a favor del brazo de la combinación, con una mayor tasa de respuestas del PSA y un mayor tiempo a la progresión (3,7 vs 2,2 meses, $p < 0,001$). La supervivencia media aumentó 2,7 meses con la combinación de fármacos (de 9,2 a 11,9 meses, $p = 0,08$) (31). En la reunión del año 2002 de la *American Society of Clinical Oncology*, se publicó una actualización de este estudio, confirmándose los resultados iniciales a favor de la combinación (34).

La vinorelbina, un alcaloide de la vinca semisintético, ha demostrado también eficacia en el tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario. A diferencia de otros agentes de este grupo, presenta un mejor perfil farmacocinético (vida media más prolongada y un mayor volumen de distribución) (35). Un estudio fase II con 37 pacientes, publicado en 1999, mostró un beneficio clínico en el 39% de ellos, reflejado en la disminución del consumo de analgésicos y la mejoría del *performance status* (36). Otro ensayo fase II demostró que, además del beneficio clínico, la vinorelbina en monoterapia también era eficaz en términos de respuestas objetivas y de PSA, obteniéndose un 17% de respuestas del PSA y un 49% de estabilizaciones tumorales, con una duración media de estas respuestas de 2,7 meses (35). Los resultados más interesantes con este fármaco en el cáncer de próstata hormonorrefractario, se han obtenido con los estudios de combinaciones de vinorelbina con otros agentes como la estramustina, la prednisona y el docetaxel. Varios estudios fase II han evaluado la combinación de vinorelbina y estramustina. En uno de ellos se administraron 20 mg/m² de vinorelbina semanal en combinación con estramustina (280 mg tres veces al día, el día previo a la vinorelbina, el mismo día y el día posterior) hasta un máximo de 26 semanas. La tasa de respuestas del PSA, mantenida durante al menos 2 meses, fue del 71% (en 15 de 21 pacientes) y la supervivencia media de 15,1 meses. No obstante, a pesar de estos buenos resultados, este régimen se asoció con una notable toxicidad, precisando la mitad de los pacientes tratamiento diurético y desarrollándose complicaciones tromboembólicas en un 17% (37). Otros estudios fase II de combinaciones de vinorelbina con estramustina, han obtenido inferiores

tasas de respuesta del PSA, que oscilan entre el 25 y el 56%, con tasas de supervivencia entre 10 y 14 meses (37). Se ha evaluado también en un estudio fase II, con 14 pacientes, una triple combinación con vinorelbina (20 mg/m² días 1, 8, 28 y 35), estramustina (400 mg/m² v.o., días 1-42) y etopósido (50 mg/m² vo, días 1 a 14 y 28 a 42), con ciclos repetidos cada 8 semanas. La tasa de respuestas de PSA fue del 56% y en 2 de los 3 pacientes con enfermedad medible, se obtuvo una respuesta parcial (38).

TAXANOS

En los últimos años se han llevado a cabo múltiples ensayos con los taxanos paclitaxel y docetaxel, como tratamiento del cáncer de próstata. La actividad de estos fármacos en monoterapia difiere notablemente según se trate de uno u otro. Así, estudios fase II con paclitaxel en monoterapia, obtuvieron una tasa de respuestas de tan sólo el 4,3% (39). Sin embargo, esquemas de administración semanal o en 96 horas, obtuvieron resultados más prometedores. Un estudio fase II con paclitaxel en infusión de 96 horas y estramustina, consiguió una reducción del PSA > 50%, en el 53% de los pacientes y un 44% de respuestas objetivas en aquellos pacientes que tenían enfermedad medible (40,41). Otros ensayos fase II han evaluado combinaciones de paclitaxel con estramustina y etopósido, demostrando eficacia en cuanto a las respuestas del PSA (63%) (42). Otro triplete estudiado, ha sido la combinación de paclitaxel, estramustina y carboplatino (25,42,43). La tasa de respuestas del PSA fue del 73%, con una duración media de 6 meses (42). A pesar de que estos dos tripletes fueron en general bien tolerados, la toxicidad fue superior a las combinaciones con dos fármacos, por lo que es preferible utilizar estas, ya que la eficacia parece ser similar.

El docetaxel, tanto en monoterapia como en combinaciones, ha obtenido importantes resultados en el tratamiento del cáncer de próstata hormonorrefractario. Administrado en monoterapia, a dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas, consigue un descenso > 50% de las cifras de PSA en un 46% de los pacientes (44). Se han llevado a cabo varios ensayos fase I y II, con combinaciones de docetaxel y estramustina. En un estudio fase I publicado por Petrylak y cols. (45) en 1999 se evaluó la eficacia de un régimen trisemanal con 40-80 mg/m² de docetaxel (día 2) y 280 mg 3 veces al día, durante 5 días, de estramustina (4). Un 62% de los pacientes presentó descensos del PSA \geq 50% y la tasa de respuestas objetivas llegó al 28%. La principal toxicidad de este esquema fue la neutropenia, fundamentalmente con dosis de docetaxel de 80 mg/m². Otro ensayo fase I evaluó también la combinación de docetaxel y estramustina pero administrando este segundo fármaco de forma continuada durante todo el ciclo, a dosis de 14 mg/kg/día. Con este esquema se obtuvo una tasa de respuesta del PSA del 82% y, también en este caso, la neutropenia fue la toxicidad limitante de dosis (46). El *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) llevó a cabo un ensayo fase II con 39 pacientes, en los que se evaluó la combinación de docetaxel + estramustina + dosis bajas de hidrocortisona (47). Se obtuvo una tasa de respuestas de PSA del 70% y de respuestas objetivas del 55% (4 de los

9 pacientes que presentaban enfermedad medible). La supervivencia media fue de 20 meses y la supervivencia libre de progresión de 8 meses. Las principales toxicidades de este esquema fueron la neutropenia afebril (40%) y la hiperglucemia (44%). Los buenos resultados obtenidos con la combinación de docetaxel y estramustina, han llevado a poner en marcha varios ensayos fase III, en los que se compara esta combinación con el tratamiento estándar de mitoxantrone + prednisona.

Uno de estos ensayos fase III, es el *Southwest Oncology Group* (SWOG) 9916 (48) (Fig. 2). En él, 620 pacientes son randomizados a recibir, bien mitoxantrone (12 mg/m² i.v. día 1) + prednisona (5 mg/12 h, v.o. durante 21 días) cada 21 días, o bien docetaxel (60 mg/m² i.v. día 2) + estramustina (280 mg/8 h, días 1-5) + dexametasona (20 mg/8 h, v.o. días 1 y 2) cada 21 días. El objetivo principal del estudio es la supervivencia global. Como objetivos secundarios se han establecido la mejoría de los parámetros de calidad de vida, el perfil de toxicidad y el descenso de las cifras de PSA.

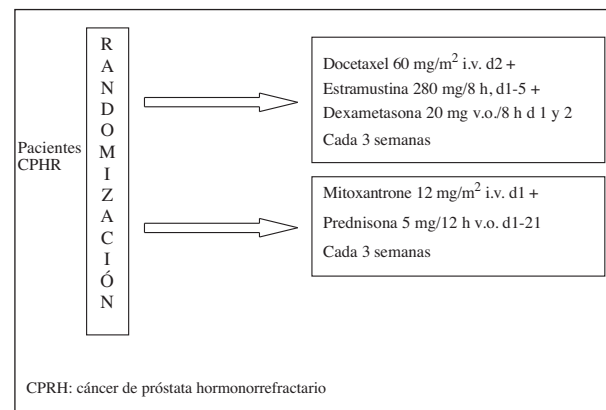


Fig. 2. Ensayo fase III. SWOG 9916.

El otro estudio fase III en marcha se denomina TAX 327 (Fig. 3). En él se comparan tres ramas de tratamiento: mitoxantrone + prednisona, un esquema trisemanal de docetaxel + prednisona y, por último, docetaxel semanal + prednisona. El objetivo principal es también la supervivencia global.

Recientemente se han presentado los resultados preliminares de este estudio observando que las dos combinaciones de docetaxel son significativamente superiores a la "clásica" de mitoxantrone + prednisona. Las pautas con el taxano han producido un mayor índice de respuestas en la tasa de PSA (67 ó 63 vs 18%; p: 0,0001), mayor tiempo hasta la progresión del PSA (8,8 y 9,3 vs 1,7 meses; p: 0,000001), mejoría en el índice del dolor (79 y 56 vs 41%; p: 0,007), beneficio clínico (70 y 50 vs 32%; p: 0,009), así como, un incremento en la supervivencia global (19,2 vs 11,6 m; p: 0,004). El perfil de toxicidad de las pautas con docetaxel ha sido predecible y manejable, destacando la neutropenia afebril, similar en la pauta con docetaxel trisemanal y la de mitoxantrone, y ligeramente inferior con el taxano semanal, mientras que esta última combinación se ha acompañado de mayor número de problemas trom-

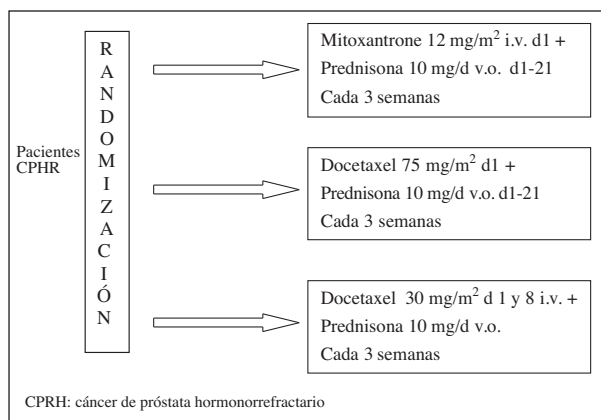


Fig. 3. Ensayo fase III. TAX327.

bóticos. De confirmarse estos datos, la combinación de docetaxel + estramustina pasaría a ser el nuevo tratamiento estándar del cáncer de próstata hormonorrefractario.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

El conocimiento cada vez mayor de los mecanismos moleculares implicados en la hormonorrefractoriedad y en la metastatización del cáncer de próstata, está permitiendo identificar nuevas dianas contra las que dirigir los agentes terapéuticos. Se han obtenido resultados preclínicos interesantes con distintos agentes, como los inhibidores de reguladores del ciclo celular (flavopiridol), los agentes antiangiogénicos (thalidomida), inhibidores de las metaloproteasas (marimastat), agentes antiadhesión y agentes de diferenciación (5,49). Por su mecanismo de acción, se comportan fundamentalmente como citostáticos y su principal utilidad podría ser el uso en combinaciones con fármacos citotóxicos.

INHIBIDORES DE LA UNIÓN DE FACTORES DE CRECIMIENTO

Suramina

Este agente antiparasitario tiene también actividad antiproliferativa, probablemente mediante la inhibición de la unión de los factores de crecimiento a sus receptores. Un estudio fase III en 458 pacientes con cáncer de próstata, comparó el tratamiento con suramina + hidrocortisona frente a placebo + hidrocortisona (50). Se obtuvo una mejoría significativa del dolor en los pacientes tratados con suramina, siendo también significativa la diferencia en cuanto a la duración de esta respuesta (240 días frente a 69 días). La tasa de respuesta del PSA fue de 32% en los pacientes tratados con suramina y del 16% en los tratados con placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (50).

Agentes anti-EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encuentra sobreexpresado en diferentes tipos

de neoplasias, determinando una mayor resistencia al tratamiento con diversos agentes citotóxicos y una mayor capacidad de metastatización de las células. Se ha demostrado sobreexpresión de este receptor, en el 80% de las metástasis de cáncer de próstata, lo que le convierte en una buena diana frente a la que dirigir la investigación terapéutica.

Los estudios preclínicos con Iressa (fármaco que tiene como diana la tirosín kinasa del dominio interno del EGFR) mostraron actividad antitumoral de esta droga en modelos experimentales de cáncer de próstata, fundamentalmente cuando se combinaba con agentes quimioterápicos. En la actualidad se encuentran en marcha 3 ensayos clínicos fase II, uno de ellos con Iressa en monoterapia y los otros 2 en combinación con mitoxantrone + prednisona y docetaxel + estramustina, respectivamente.

CONCLUSIONES

Hasta hace unos años se pensaba que el cáncer de próstata era resistente a los tratamientos de quimioterapia. A partir del cambio en los criterios de evaluación de respuesta a los tratamientos de esta neoplasia (descenso de las cifras del PSA y mejoría de los parámetros de calidad de vida), se ha evidenciado que, a pesar de que la quimioterapia no aumentaba la supervivencia de los pacientes, sí mejoraba su calidad de vida. Se han evaluado múltiples esquemas de tratamiento, siendo hasta este momento el de referencia, la combinación de mitoxantrone + prednisona. Los resultados más prometedores se han obtenido con los taxanos, especialmente con la combinación de docetaxel + estramustina. Los resultados de los fase III actualmente en marcha, que comparan esta combinación con el tratamiento de mitoxantrone + prednisona, parecen establecer este esquema como nuevo tratamiento estándar.

El progresivo aumento del conocimiento de las bases moleculares de la hormonorresistencia, está ampliando las posibles dianas para tratamientos futuros. Los estudios llevados a cabo con agentes dirigidos frente a dianas moleculares específicas, han puesto de manifiesto la eficacia de estos tratamientos, fundamentalmente al ser utilizados como quimiosensibilizadores. A pesar de todos los avances que han tenido lugar en los últimos años en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, el hecho de que haya una limitación en mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes, hace pensar que quizás sería más conveniente dirigir los esfuerzos investigadores a conseguir tratamientos eficaces para las etapas más precoces de la enfermedad, evitando así que llegue o se retrase la situación de hormonorrefractoriedad, todavía incurable.

CORRESPONDENCIA:

Gema García Ledo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Dr. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Oh WK. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma. A new option for therapy. *Cancer* 2000; 88: 3015-21.
2. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 56: 265-9.
3. Hudes G. Estramustine-based chemotherapy. *Semin Urol Oncol* 1997; 15: 13-9.
4. Petrylak DP. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1999; 54 (6A Supl): 30-5.
5. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate-cancer: Current standards and future prospects. *J Urol* 1998; 160: 1220-9.
6. Tannock IF. Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 1985; 3: 1013-21.
7. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1098-109.
8. Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, et al. The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 956-61.
9. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607-15.
10. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-13.
11. Grossman ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signalling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 21; 93 (22): 1687-97.
12. Bernard D, Poutier-Manzanedo, Gil J, et al. Myc confers androgen-independent prostate cancer cell growth. *J Clin Invest* 2003; 112: 1724-31.
13. Caterjee B. The role of the androgen receptor in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Mol Cell Biochem* 2003; 253 (1-2): 89-101.
14. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 34-45.
15. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10 (1): 33-9.
16. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisby SM, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52; 6940-4.
17. Raffo AJ, Periman H, Chen MW, et al. Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis in vitro and confers resistance to androgen depletion in vivo. *Cancer Res* 1995; 55: 4438-45.
18. Hideaki M, Tolcher A, Gleave ME. Antisense Bcl-2 Oligodeoxynucleotides inhibit progression to antiandrogen-independence after castration in the Shionogi tumor model. *Cancer Res* 1999; 59: 4030-34.
19. Gleave ME, Miyake H, Goldie J, et al. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology* 1999; 54 (Supl. 6A): 36-46.
20. Torti FM, Aston D, Lum B, et al. Weekly doxorubicin in endocrine-refractory carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1983; 1: 477.
21. Tannock IF, Osoba D, Stocker MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-64.
22. Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T, et al. Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1998; 16 (6): 2272-9.
23. Hudes G. Estramustine-based chemotherapy. *Semin Urol Oncol* 1997; 15: 13-9.
24. Dahloff B, Billstrom A, Cabral F, et al. Estramustine depolymerizes microtubules by binding to tubulin. *Cancer Res* 1993; 53: 4573-81.
25. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, et al. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide, and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 269-76.
26. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. Phase B evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 1994; 12: 2005.
27. Amato RJ, Ellerhorst J, Buq C, et al. Estramustine and vinblastine for patients with progressive androgen-independent adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 1995; 1: 168.
28. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1754-61.
29. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2005-12.
30. Benson RC, Hartley-Asp B. Mechanisms of action and clinical uses of estramustine. *Cancer Invest* 1990; 8: 375-80.
31. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3160-6.
32. S. Culine, Droz J. Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990-1999: a decade of progress? *Ann Oncol* 2000; 11 (12): 1523-30.
33. Meluch A, Greco F, Morrissey L, et al. Weekly paclitaxel, estramustine phosphate and oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2192-8.
34. Hudes G, Ross E, Roth B, et al. Improved survival for patients with hormone-refractory prostate cancer receiving estramustine-based antimicrotubule therapy: final report of a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial comparing vinblastine and vinblastine plus oral estramustine phosphate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; Abstract 704.
35. Oudard S, Caty A, Humblet Y, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 847-52.
36. Fields-Jones S, Kolestsky A, Wilding G, et al. Improvements in clinical benefit with vinorelbine in the treatment of hormone refractory prostate cancer: A phase II trial. *Ann Oncol* 1999; 10: 1307-10.
37. Sweeney CJ, Monaco FJ, Jung SH, et al. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 435-40.
38. Colleoni M, Graiff C, Vicario G, et al. Phase II study of estramustine, oral etoposide, and vinorelbine in hormone-refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 2: 383-6.
39. Roth DJ, Yeap PY, Wilding G, et al. Taxol in advanced hormone-refractory carcinoma of the prostate: a Phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1993; 72: 2457-60.
40. Hudes GR, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3156-63.
41. Smith DC, Pienta KJ. Paclitaxel in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 15 (9): 3156-63.
42. Kelly K, Gaudin P, Slovin S, et al. Paclitaxel, Estramustine and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *AUA Annual Meeting, 1998 (Abstract)*.
43. Solit DB, Morris M, Slovin S, et al. Clinical experience with intravenous estramustine phosphate, paclitaxel and carboplatin in patients with castrate, metastatic prostate adenocarcinoma. *Cancer* 2003; 98: 1842-8.
44. Picus J, Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999; 26 (5 Supl. 17): 14-8.

45. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 958-67.
46. Kreis W, Budman DR, Fettes J, et al. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 33-8.
47. Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al. A phase II study of docetaxel, estramustine, and low dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001; 19 (9): 2509-16.
48. Hussain M, Petrylak D, Fisher E, et al. Docetaxel (Taxotere) and estramustine versus mitoxantrone and prednisone for hormone refractory prostate cancer: scientific basis and design of Southwest Oncology Group. Study 9916. *Semin Oncol* 1999; 26 (5 Supl. 17): 55-60.
49. Kamradt JM, Pienta KJ. Novel molecular targets for prostate cancer therapy. *Semin Oncol* 1999; 26: 234-43.
50. Small EJ, Marshall ME, Reyno L, et al. Superiority of suramin + hydrocortisone over placebo + hydrocortisone: results of a multi-center, double blind, phase III study in hormone refractory prostate cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; Abstract 308.

Tratamiento hormonal del cáncer de próstata

J. CASSINELLO, I. GARCÍA CASTRO, A. ARCEDIANO

Unidad de Oncología Médica. Hospital Universitario. Guadalajara

RESUMEN

En la actualidad, el tratamiento hormonal tiene un papel esencial en el manejo del cáncer de próstata.

En el presente trabajo revisamos las indicaciones del tratamiento hormonal en los diferentes estadios del cáncer de próstata.

En la enfermedad localizada y localmente avanzada se discute la utilidad de la hormonoterapia complementaria al tratamiento local con cirugía o radioterapia (adyuvante y neoadyuvante).

En la enfermedad metastásica se analizan diversos aspectos controvertidos de la primera línea de tratamiento hormonal como: bloqueo androgénico completo frente a análogos de LHRH, inicio inmediato del tratamiento frente a inicio diferido, tratamiento intermitente frente a continuo, y se evalúan otras alternativas de hormonoterapia en primera línea: monoterapia con antiandrógenos, finasteride, combinación de antiandrógenos con finasteride y triple bloqueo androgénico.

Finalmente se comenta la utilidad de las segundas líneas hormonales en cáncer de próstata avanzado y se revisan las diferentes opciones de tratamiento: retirada de flutamida, antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida, flutamida, acetato de megestrol), inhibidores de la suprarrenal (ketoconazol, aminoglutetimida), corticoides y estrógenos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Tratamiento hormonal. Bloqueo androgénico. Análogos de LHRH. Antianandrógenos.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata es el tumor maligno más frecuente del sexo masculino y la segunda causa de muerte en EE.UU. por cáncer en el varón, tras el cáncer de pulmón. En países occidentales, globalmente considerados, ocupa el tercer lugar en frecuencia y en morta-

ABSTRACT

Nowadays, hormonal therapy has an essential role in the treatment of prostate carcinoma.

Indications of hormonal therapy in different stages of prostate cancer are reviewed in this paper.

We discuss the benefit of hormonotherapy as complementary treatment (adjuvant and neoadjuvant) associated with local therapy (surgery or radiotherapy) in localized and locally advanced disease.

Some controversial items around first-line hormonal treatment are analyzed in relation to metastatic disease: combined androgen blockade versus LHRH analogs, immediate versus delayed androgen deprivation, intermittent versus continuous therapy. Also we evaluate alternative hormonal approaches as first-line treatment: antiandrogen monotherapy, finasteride, combined antiandrogen and finasteride therapy and triple androgen blockade.

Finally we remark the usefulness of second-line hormonal therapy in advanced prostate cancer and we assess different treatment options: flutamide withdrawal syndrome, antiandrogens (bicalutamide, nilutamide, flutamide, megestrol acetate), adrenal inhibitors (ketoconazole, aminoglutethimide), corticosteroids and estrogens.

KEY WORDS: Prostate cancer. Hormonal therapy. Androgen blockade. LHRH analogs. Antiandrogens.

lidad tras los cánceres de pulmón y de colon. Su incidencia aproximada en España es de 22,2/100.000 habitantes/año y su prevalencia aproximada de 200/100.000. En la Unión Europea se diagnostican anualmente 8.500 nuevos casos cada año, lo que representa el 13% de todos los tumores malignos.

En los últimos años se ha registrado un progresivo

umento de su incidencia en todos los países coincidiendo con la utilización rutinaria como test diagnóstico del antígeno prostático específico (PSA) y con el desarrollo de campañas de información y de procedimientos de cribado todavía en fase de estudio.

La frecuencia del cáncer de próstata aumenta con la edad, siendo la edad media al diagnóstico los 70 años. Aunque se ha detectado un ascenso de su incidencia en varones entre los 50 y 60 años, el 75% de los casos corresponde a mayores de 65 años.

La supervivencia global de la enfermedad a los 5 años es de un 76-80% para todos los estadios en general, de un 92-95% para la enfermedad localizada, de un 80-83% cuando existe extensión regional y de un 29% cuando se trata de una enfermedad metastásica.

DEPENDENCIA HORMONAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Fue en los años 40 cuando las investigaciones de Huggin y Hodges (1) condujeron a la introducción de la deprivación androgénica como modalidad terapéutica. Hoy día, más de 60 años después, la manipulación endocrina continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento del cáncer de próstata.

El conocimiento de la fisiología de los andrógenos ha sido de mucha utilidad en el manejo de esta enfermedad. Los testículos son la principal fuente de andrógenos (90%) y secretan entre 5 y 10 mg de testosterona al día en respuesta a los estímulos de la LH (hormona luteinizante), que a su vez responde a los estímulos de la LHRH hipotalámica. Las glándulas adrenales son también una fuente alternativa de andrógenos (10%). Al penetrar en la célula, la testosterona se convierte de forma irreversible en su metabolito activo la dihidrotestosterona (DHT) mediante la actuación de la enzima 5-alfa-reductasa. En el citoplasma, la DHT se une con elevada afinidad al receptor androgénico. El complejo andrógeno-receptor se traslada al núcleo donde ejerce un papel estimulador del crecimiento celular.

Sin andrógenos, las células glandulares prostáticas involucionan rápidamente y entran en apoptosis (muerte celular programada), lo que se manifiesta en atrofia, prominencia de células basales y metaplasia escamosa y transicional. Sin embargo, hasta el 43% de los tejidos prostáticos examinados tras deprivación hormonal muestran áreas tumorales inalteradas, lo que sugiere que este tratamiento no es curativo (2).

El tratamiento hormonal es inicialmente muy eficaz. Tras la ablación androgénica, el 70-80% de los pacientes metastásicos experimentarán mejoría sintomática con disminución del dolor óseo, aumento de la capacidad funcional y aparición de una sensación de bienestar. La duración de la respuesta es de aproximadamente dos años, con un rango entre 12 y 33 meses. Pasado este tiempo, lamentablemente, todos los pacientes se harán hormono-refractarios, por lo que se producirá irremisiblemente la progresión tumoral. La supervivencia media en los pacientes metastásicos desde el inicio de la deprivación androgénica es del orden de 2-2,5 años. La supervivencia media de los

pacientes resistentes al tratamiento hormonal es de aproximadamente un año.

MÉTODOS DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA

La castración permanente se realiza mediante la orquiectomía bilateral y diversos tratamientos hormonales producen deprivación androgénica (Tabla I).

—*Orquiectomía*. Es un procedimiento relativamente sencillo, seguro y barato. Los efectos que produce son los habituales que aparecen tras la retirada de los andrógenos: pérdida de libido, impotencia y hasta en el 60% de los pacientes la aparición de sofocos. La orquiectomía reduce rápidamente los niveles de testosterona circulante a cifras < de 20 ng/mL y los niveles de castración se alcanzan ya dentro de las primeras 24 horas. A pesar de sus teóricas ventajas, la orquiectomía no es un procedimiento aceptado por muchos pacientes por sus implicaciones psicológicas y porque se trata, obviamente, de un proceso irreversible.

TABLA I

AGENTES HORMONALES EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

<i>Agente</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Efectos indeseables</i>
DES	Supresión secreción de LHRH	Cardiovasculares, riesgo embolismo pulmonar
Análogos LRRH Leuprolide Goserelina	Supresión de LHRH	Exacerbación sintomática inicial (fenómeno <i>flare</i>)
Antiandrógenos esteroideos Acetato de ciproterona Acetato de megestrol	Inhibición de testosterona por <i>feed-back</i>	Ganancia de peso y retención hídrica
Antiandrógenos no esteroideos Flutamida, bicalutamida, nilutamida	Compiten con la DHT en su unión con su receptor	Neumonitis intersticial
Ketoconazol	Inhibe la esteroidogénesis	Insuficiencia adrenal
Antagonistas LHRH Abarelix	Inhibición directa de la LH-RH	Liberación de histamina

DES: dietilestilbestrol.

—*Estrógenos*. Los estrógenos se emplearon durante bastantes años, fundamentalmente el dietilestilbestrol (DES). Los estudios VACURG (3) (*Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*), demostraron que 5 mg de DES consigue unos resultados similares a la orquiectomía. Sin embargo la mortalidad más alta con DES por la aparición de complicaciones cardiovasculares, así como el desarrollo de ginecomastia, tromboembolismo y retención hídrica, ha llevado al abandono de los estrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata, máxime cuando existen opciones menos tóxicas e igual de eficaces (análogos de la LHRH).

—*Antiandrógenos*. Son de dos tipos: no esteroideos (flutamida, bicalutamida y nilutamida) y esteroideos (acetato de ciproterona y acetato de megestrol).

Los antiandrógenos esteroideos actúan mediante dos mecanismos: a) inhibición de la C21-9 decarboxilasa, enzima responsable de la síntesis de andrógenos adrenales; y b) mediante la inhibición de la liberación de gonadotropinas.

Los antiandrógenos no esteroideos, a su vez, bloquean competitivamente la unión de la DHT con su receptor. La administración como agentes únicos de estos antiandrógenos no esteroideos disminuirá los niveles intracelulares de testosterona y de DHT; sin embargo, en contraste con los antiandrógenos esteroideos los niveles séricos de testosterona pueden incrementarse debido a un aumento compensatorio de la LHRH (4). El efecto secundario más frecuente de la flutamida es la diarrea, probablemente en relación con la lactosa en la que está diluida, si bien la toxicidad más grave es la hepática. La bicalutamida tiene una vida media más larga que la flutamida e induce menos diarrea. Este nuevo antiandrógeno no esteroideo ha demostrado inhibir el crecimiento en líneas celulares mutadas y no parece inducir picos de LHRH ni de testosterona. Su afinidad por el receptor androgénico es de 2-4 veces superior a la flutamida. Su vida media es más larga que la de la flutamida, lo que permite una administración única al día. La tolerancia de la bicalutamida a dosis altas no parece ser peor que a dosis de 50 mg. La nilutamida, a su vez, puede producir dificultades en la adaptación visual a la oscuridad y fibrosis pulmonar. Los tres fármacos pueden causar ginecomastia significativa debido a la conversión periférica de los andrógenos en estrógenos.

Los estudios realizados en pacientes con cáncer de próstata no metastático indican que los que reciben bicalutamida mantienen la potencia sexual y desarrollan mayor capacidad funcional que los pacientes sometidos a orquiectomía o tratados con goserelina sin que, en principio, se modifique la supervivencia (5). Por este razonamiento, los pacientes jóvenes que deseen conservar su potencia sexual podrían ser tratados con bicalutamida y posteriormente ser rescatados con castración médica o quirúrgica cuando progrese su enfermedad, sin disminución sustancial de la supervivencia (6).

—*Análogos de la LHRH*. Los análogos de la LHRH difieren de la LHRH en la sustitución de una leucina por una glicina en la posición 6. El valor de los análogos de la LHRH está demostrado en varios estudios randomizados que muestran una eficacia equivalente e igual supervivencia entre estos fármacos y la orquiectomía o los estrógenos. Los análogos de LHRH se asocian con sofocos y pueden producir osteoporosis en varios años. Estos agentes son agonistas de la LHRH y pueden originar un aumento inicial de la testosterona sérica que suele durar 2 semanas y que puede estimular el crecimiento tumoral. Por esta razón los análogos de la LHRH no deben emplearse como tratamiento único inicial en pacientes con compresión medular, obstrucción urinaria o enfermedad avanzada sintomática; se deben acompañar, en estas situaciones, con un antiandrógeno periférico de forma temporal.

—*Antagonistas de la LHRH*. Suponen una nueva clase de drogas recientemente desarrolladas para conseguir la deprivación androgénica. El PPI-149 (Abarelix®) es un péptido antagonista del receptor de LHRH e inhibe directamente la LHRH, por lo que no existe fenómeno de *flare* o estímulo inicial. La liberación que se produce de histamina con esta droga ha limitado su empleo clínico práctico. Varios estudios (7) realizados con Abarelix® demuestran que este fármaco en monoterapia consigue adecuados niveles de castración de testosterona, descendiendo el PSA y evita la sobreproducción de testosterona característica de los análogos de la LHRH. Su mayor empleo en la práctica clínica dependerá de que se demuestre una ventaja en la supervivencia derivada de la eliminación, ya citada, del fenómeno de *flare*.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA

—*Osteoporosis*. La castración quirúrgica o médica puede producir osteoporosis, lo que aumenta el riesgo de aparición de problemas esqueléticos y de fracturas patológicas. Se calcula que entre el 5-15% de los pacientes sometidos a castración química o quirúrgica presentarán una fractura patológica. El empleo de bifosfonatos, que inhiben la resorción ósea, puede disminuir este riesgo de fracturas (8).

—*Anemia*. La disminución de los andrógenos puede inducir una anemia normocítica y normocrómica al desaparecer el estímulo fisiológico que ejercen sobre las *stem-cell* hematopoyéticas. En un estudio con 133 pacientes, 117 (90%), presentaron un descenso del 10% en los niveles de hemoglobina al ser tratados con bloqueo androgénico completo; en el 13% de los pacientes este descenso fue superior al 25%. El 13% de los pacientes desarrollaron sintomatología relacionada con la anemia. La administración de eritropoyetina pudo corregir fácilmente estos síntomas (9).

—*Función sexual*. El bloqueo androgénico produce pérdida de libido y de potencia sexual. La interrupción del bloqueo puede permitir la recuperación de ambas funciones de forma variable. La función sexual puede mantenerse si se emplean los antiandrógenos periféricos en monoterapia.

—*Sofocos*. Se ha relacionado la aparición de sofocos con la liberación espontánea de catecolaminas por el hipotálamo. La liberación de estas catecolaminas puede precipitarse por cambios en la temperatura ambiente, la ingestión de líquidos calientes o por cambios en la posición del cuerpo.

Conforme han aumentado las opciones terapéuticas se ha expandido el debate de cuál es la forma óptima de emplear el tratamiento endocrino en el cáncer de próstata, tanto en la *enfermedad localizada* como en la *enfermedad avanzada*. En la enfermedad localizada cabe discutir el papel de la hormonoterapia como tratamiento neoadyuvante y adyuvante. En la enfermedad avanzada los temas de debate son la conveniencia del bloqueo androgénico completo frente a la castración médica o química (sólo con análogos de LHRH), el tratamiento continuo o intermitente, el tratamiento diferido o inmediato y las segundas líneas hormonales.

PRIMERA PARTE: CÁNCER DE PRÓSTATA NO METASTÁTICO

HORMONOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

Tratamiento hormonal adyuvante a la cirugía o a la radioterapia

El valor de la bicalutamida como tratamiento adyuvante está siendo evaluado en el estudio *Bicalutamide Early Prostate Cancer Program*. Este ensayo randomizado doble ciego compara bicalutamida 150 mg frente a placebo. A lo largo de los 3 años de reclutamiento se han incluido 8.113 pacientes con enfermedad T1b-4 N0-1 M0. El 67,4% de los pacientes tenían enfermedad localizada (T1-T2). Sólo 31 (3,1%) de los pacientes tenían afectación ganglionar confirmada. El 71,8% de los pacientes recibieron tratamiento previo con intención curativa (radioterapia o cirugía) y en el resto la decisión fue la observación como enfoque terapéutico inicial. Los resultados de este estudio aportarán datos sobre el valor de la bicalutamida como tratamiento complementario a la cirugía o a la radioterapia, o como tratamiento único en aquellos pacientes sometidos sólo a observación (10).

Tratamiento hormonal neoadyuvante previo a prostatectomía radical

Históricamente el tratamiento hormonal (adyuvante o neoadyuvante) ha sido el primer tratamiento sistémico investigado en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado.

La base de este tratamiento reside en la conocida sensibilidad del cáncer de próstata al tratamiento hormonal, lo que podría conducir a que el bloqueo androgénico completo disminuyera el tamaño tumoral favoreciendo la prostatectomía radical (11). Está demostrado que el bloqueo androgénico completo durante 9 meses reduce el tamaño tumoral en un 30-50%, pero ello no se traduce en una mejor reseccabilidad debido a la posible fibrosis inducida por el tratamiento, que dificultaría un buen plano de clivaje quirúrgico (12). Se ha visto que los tumores T2 experimentan una reducción con la hormonoterapia neoadyuvante, cosa que no ocurre con los T3, en los que no hay una diferencia estadísticamente significativa con respecto al resultado patológico final. Tampoco se ha demostrado de forma concluyente que disminuya el grado histológico, tal vez por reducción selectiva de las células de bajo grado más sensibles.

La hormonoterapia en este contexto, reduce el porcentaje de márgenes positivos en algunos estudios, fundamentalmente en tumores T2, sin claro impacto sobre la progresión de la enfermedad o la supervivencia (13).

Por otra parte el porcentaje de remisiones completas patológicas es muy bajo (0,4%) y ninguno de los estudios ha demostrado beneficio en la supervivencia.

En la revisión de Scolieri (14) se demuestra que no hay datos en la literatura que apoyen el empleo rutinario

de tratamiento hormonal neoadyuvante antes de la prostatectomía.

Tratamiento hormonal en la recidiva local tras cirugía o radioterapia

En la recidiva local tras cirugía o radioterapia, el tratamiento de elección es el tratamiento local alternativo asociado a tratamiento hormonal.

HORMONOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO

Asociada a radioterapia

El *Urological Cancer Working Party* ha realizado un estudio randomizado en pacientes T2-3-4 Nx M0 con una rama de radioterapia sola, una segunda con orquiectomía sola y una tercera con el tratamiento combinado. No hubo diferencias en cuanto a control local ni a supervivencia aunque sí en el tiempo hasta detección de metástasis a favor de la combinación (15).

La EORTC condujo un estudio prospectivo (16) entre 1987 y 1995 comparando la irradiación externa con o sin goserelina en 415 pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado. Los pacientes eran estadios T3-T4 pero sin afectación ganglionar (T3-T4 N0 M0) y se randomizaban a recibir radioterapia sola o radioterapia más tratamiento inmediato con goserelina. En el brazo del tratamiento combinado los pacientes recibieron goserelina cada 4 semanas a dosis de 3,6 mg desde el día 1 y durante tres años. Los datos de supervivencia global (SG) estimada a 5 años eran significativamente superiores ($p = 0,001$) para el brazo de la combinación (79%, IC 95% 72-86%) frente al brazo de la radioterapia sola (62%, IC 95%: 52-72%). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue para la combinación del 85% (IC 95%: 78-92%) frente al 48% (IC 95%: 38-58%) de la radioterapia (RT) sola, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La conclusión del estudio es que el tratamiento combinado con RT y goserelina al inicio del tratamiento aumenta el control local y la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (Tabla II). Estos resultados demuestran la conveniencia de instaurar un tratamiento sistémico de forma precoz en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

TABLA II

ESTUDIO EORTC DE RT CON O SIN HORMONOTERAPIA EN LOCALMENTE AVANZADOS

<i>Análisis a 5 años</i>	<i>Goserelina x 3 años + RT</i>	<i>RT</i>	<i>p</i>
Supervivencia libre de progresión	85%	48%	0,001
Supervivencia global	79%	62%	0,001

A su vez el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) publicó los resultados de 1.977 pacientes incluidos en el ensayo 85-31, un estudio randomizado

fase III que investigaba el beneficio de administrar goserelina adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado tratados con radioterapia radical (17). A 5 años, el 84% de los pacientes en el brazo de goserelina y el 71% en el brazo de observación no tenían evidencia de recurrencia local ($p < 0,0001$). Las cifras respectivas para tiempo libre de metástasis a distancia y supervivencia libre de enfermedad eran de 83 vs 70% ($p < 0,001$) y 60 vs 44% ($p < 0,0001$). La supervivencia a 5 años era del 75% en el grupo de adyuvancia frente al 71% en el brazo de observación ($p = 0,52$). Sin embargo, en pacientes con Gleason 8-10 la diferencia en la supervivencia actuarial a 5 años sí era estadísticamente significativa ($p = 0,03$). La conclusión de este estudio es que la aplicación de supresión androgénica como adyuvante a la radioterapia definitiva se asocia con una mejoría significativa en el control local y en tiempo libre de progresión. Con un seguimiento medio de 4,5 años se ha observado una mejoría significativa en la supervivencia sólo en pacientes con Gleason 8-10.

Las mayores diferencias entre el estudio de la EORTC y el 85-31 de RTOG fue que en el primero los análogos se iniciaron ya en el primer día de la RT mientras que en el segundo, sin beneficios en la supervivencia, los análogos se iniciaron durante la última semana de la radioterapia. Parece por tanto que el tratamiento combinado es sinérgico y probablemente más eficaz que el tratamiento secuencial.

El estudio RTOG 86 planteó la hipótesis de si la deprivación androgénica antes o durante la radioterapia podría reducir el volumen tumoral, aumentar el control local y prolongar la supervivencia (18). La conclusión fue que la deprivación hormonal 2 meses antes y posteriormente asociada a la radioterapia, mejoraba el control local y la SLE en relación a la radioterapia sola. Se incluyeron 471 pacientes con tumores T2 grandes, T3 y T4. Los brazos de tratamiento eran radioterapia sola y goserelina 3,6 mg sc cada 4 semanas más flutamida 250 mg cada 8 horas, 2 meses antes y durante la irradiación. Se concluye afirmando que la deprivación androgénica durante un periodo corto asociada a la RT mejora el control local y la supervivencia libre de enfermedad frente a la radioterapia sola en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Los resultados de este estudio se actualizaron en 1998 (ASCO 98) y confirmaron la mejoría en el control local (63 vs 51%, $p = 0,002$) y la progresión a distancia (34 vs 48%, $p = 0,03$), pero sin diferencias en la supervivencia.

Asociada a cirugía

En pacientes con ganglios positivos tras prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, se comparó castración quirúrgica o química frente a observación. Los resultados indican un beneficio del tratamiento hormonal frente a la observación tanto en lo que se refiere a supervivencia libre de enfermedad como a supervivencia global (19). Entre 1988 y 1992, 98 pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento hormonal inmediato (orquiectomía bilateral o goserelina) frente a observa-

ción y tratamiento hormonal a la progresión. Tras un seguimiento medio de 7,1 años los pacientes tratados con tratamiento hormonal precoz tenían menos mortalidad (14 vs 35%, $p < 0,02$), y menor incidencia de progresión clínica y bioquímica. El resultado de este estudio representa la primera evidencia obtenida prospectivamente que valida el concepto de tratamiento sistémico precoz en pacientes operados con ganglios positivos. Es decir, que el tratamiento antiandrogénico inmediato tras prostatectomía y linfadenectomía pélvica mejora la SG y reduce el riesgo de recurrencia en pacientes con ganglios positivos.

El estudio de Granfors (20) también randomiza a recibir tratamiento hormonal precozmente o tras evidencia de progresión clínica después de un tratamiento local y estadificación linfática. Los resultados publicados con un seguimiento de 9,3 años demuestran una progresión clínica del 61 frente al 31% en pacientes tratados con radioterapia sola o con radioterapia + hormonoterapia ($p = 0,005$), respectivamente. Las mortalidades respectivas fueron del 61 y del 38%, a favor del tratamiento combinado en pacientes con ganglios positivos. Estos autores concluyen que la SLE y la SG en pacientes con cáncer de próstata y ganglios positivos son mejores con la combinación de radioterapia y ablación androgénica que con la radioterapia sola. Además estos resultados sugieren fuertemente que la deprivación androgénica precoz es mejor que la diferida para estos pacientes.

SEGUNDA PARTE: CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

PRIMERA LÍNEA HORMONAL EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Como ya se ha señalado, han pasado más de 70 años desde que se demostrara que el carcinoma de próstata es una enfermedad hormono-sensible, pero todavía hoy quedan muchas cuestiones por resolver en relación con la manipulación hormonal y el cáncer de próstata avanzado:

1. ¿Es necesario el bloqueo androgénico completo?
2. ¿Se admiten los antiandrógenos como agentes únicos en primera línea hormonal?
3. El tratamiento hormonal ¿debe aplicarse de forma inmediata o puede diferirse hasta el desarrollo de síntomas?
4. El tratamiento hormonal ¿debe ser continuo o puede ser intermitente?

Inicio, secuencia, duración y continuidad del tratamiento hormonal en el cáncer de próstata avanzado

El tratamiento hormonal en el cáncer de próstata avanzado es paliativo y todos los pacientes se harán hormono-refractarios en un plazo medio de dos años. A pesar del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hormonal no existe todavía un completo consen-

so en relación a cuál es el mejor tratamiento, cuándo iniciarlo, cuál es la mejor secuencia terapéutica, cuál debe ser su duración y cuáles son las ventajas de la administración continuada frente a la intermitente.

¿Es mejor el bloqueo androgénico completo que el empleo único de análogos de la LHRH en la primera línea del cáncer de próstata avanzado?

Labrie desarrolla el concepto de bloqueo androgénico completo (BAC) bajo la hipótesis de que tras la sola castración, una selección de clones celulares se harían hipersensibles al estímulo androgénico de la suprarrenal. El *Prostate Cancer Trialists Collaborative Group* en su metanálisis publicado en *Lancet* de 2000 (21) sobre 27 estudios randomizados concluye que el BAC mejora la supervivencia a 5 años sólo en un 2-3%. Parece que los pacientes que más se benefician son aquellos con baja enfermedad metastásica, buen PS y edad más joven. Se incluyeron en este estudio 8.275 varones, el 88% con enfermedad avanzada y el 12% con enfermedad localmente avanzada. En el momento del metanálisis la supervivencia a 5 años era del 25,4% con el bloqueo y del 23,6% con supresión androgénica solamente. El análisis concluye que en pacientes con cáncer avanzado de próstata la adición de un antiandrógeno a la castración mejora la supervivencia a 5 años en un 2-3% (rango 0-5%). No está claro si este beneficio proviene de la inhibición del fenómeno *flare* asociado a la combinación del antiandrógeno con el análogo de la LHRH.

Otro metanálisis publicado en 2001 concluyó que había una mejoría de un 5% en la supervivencia con el BAC a 5 años (30 frente al 25%) al analizar sólo 7 de los 20 estudios que comparan ambas formas de tratamiento (22).

No parece lógico pensar que otros estudios comparativos entre BAC y monoterapia lleguen a conclusiones distintas a las obtenidas con dos metanálisis.

Por otra parte los estudios de calidad de vida realizados entre ambas modalidades terapéuticas favorecen la monoterapia de forma estadísticamente significativa frente al bloqueo en dos conceptos: la diarrea y la situación emocional.

En definitiva, el BAC no parece ser significativamente mejor que el tratamiento con un análogo de la LHRH. Es conveniente prescribir un antiandrógeno periférico asociado durante el primer mes del tratamiento para evitar el fenómeno de *flare*. Posteriormente el paciente debe seguir con el análogo de la LHRH únicamente.

La hormonoterapia ¿debe iniciarse de inmediato o puede realizarse un tratamiento diferido?

Dado el curso muchas veces indolente de la enfermedad y la elevada edad de los pacientes, el tratamiento precoz podría conllevar en ocasiones un deterioro de la calidad de vida sin claras ventajas iniciales. Es evidente que si el paciente está afecto de enfermedad avanzada

sintomática, el tratamiento debe administrarse de forma inmediata. Sin embargo, no existe consenso en relación a la actitud más conveniente en el paciente con enfermedad estable y asintomática. Tengamos en cuenta que el tratamiento hormonal conlleva complicaciones médicas, efectos negativos sobre la calidad de vida y acarrea un elevado coste. Los estudios del VACURG (23) con DES sugerían que no se modificaba la SG por empezar el tratamiento cuando el paciente presentara síntomas, por lo que dicho tratamiento podría demorarse hasta la presentación sintomática. Estudios posteriores (24) demostraron que el porcentaje de pacientes que experimentaban progresión de enfermedad disminuía de forma significativa con la instauración precoz del tratamiento.

El único estudio randomizado que ha demostrado la ventaja del tratamiento precoz frente al diferido fue realizado en 1997 por el *Medical Research Council Prostate Working Party Investigators Group* (25) e incluyó 938 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o metastático asintomáticos. El grupo del tratamiento diferido presentó un mayor número de complicaciones que el grupo tratado precozmente: 66% de fracturas patológicas frente al 34%, 74% de compresiones medulares frente al 26%, 63% de obstrucciones ureterales frente al 34% y 60% de lesiones extraóseas frente al 40% del grupo tratado precozmente. La supervivencia global específica fue superior en el grupo de tratamiento inmediato. La conclusión del estudio, aun sin diferencias en la supervivencia, es que el tratamiento precoz es mejor que el tratamiento diferido en pacientes con cáncer de próstata avanzado, dada la rapidez de la progresión tumoral y las complicaciones observadas en este grupo de tratamiento diferido. Cabe señalar que en pacientes ancianos con cáncer de próstata avanzado asintomático, el tratamiento diferido puede considerarse todavía una opción a discutir.

¿Es mejor el tratamiento hormonal intermitente que el continuo?

El bloqueo hormonal conlleva efectos secundarios (astenia, impotencia, depresión, osteoporosis) y en modelos hormonales induce selección de clones hormono-resistentes. El objetivo del tratamiento intermitente es intentar mantener la sensibilidad androgénica de las células y evitar la toxicidad de la deprivación a largo plazo de un tratamiento prolongado.

Las ventajas de la intermitencia serían: a) reducción de los efectos secundarios asociados a un tratamiento continuo; b) retrasar la aparición de refractariedad hormonal; y c) reducción de costes. El objetivo fundamental es retrasar la progresión a hormono-independencia mediante el empleo intermitente del tratamiento hormonal. La determinación del PSA nos puede ayudar a detectar con rapidez dicha progresión, lo que obligará a reanudar de nuevo el tratamiento. Lo importante será conocer si este enfoque produce aumento de la supervivencia, lo que sólo podrá realizarse mediante un estudio randomizado. De forma práctica consiste el enfoque

intermitente en un tratamiento activo de supresión hormonal entre 6 y 9 meses seguido de un periodo sin tratamiento. El tratamiento se reanuda cuando el PSA asciende por encima de 10 ng/ml. En los estudios fase II publicados se han utilizado 8 meses de bloqueo androgénico seguidos de un periodo sin tratamiento en el que se monitoriza el PSA. Durante el periodo sin tratamiento se recupera la libido y se asiste a una sensación de bienestar. El tratamiento antiandrogénico intermitente puede reducir los efectos secundarios asociados con la supresión continua y permitir la recuperación de la potencia y la libido. Habrá que esperar a la finalización de los estudios en marcha para determinar las ventajas definitivas de este procedimiento. El ensayo SWOG 9346 en marcha compara la supresión androgénica intermitente frente a la continua. En este estudio los objetivos son la supervivencia y la calidad de vida.

¿Existen otras opciones de tratamiento hormonal en primera línea?

Es posible el empleo de antiandrogénos periféricos en monoterapia, finasteride (que bloquea la 5-alfa-reductasa), la combinación de ambos denominada *bloqueo androgénico periférico* y el *triple bloqueo androgénico*.

—*Tratamiento con antiandrogénos: (1) antiandrogénos no esteroideos:* inhiben la unión de la DHT con su receptor. Los estudios publicados muestran que este enfoque se ha mostrado inferior a la deprivación androgénica estándar en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Los estudios iniciales demostraron que las respuestas eran menores que con la deprivación habitual de andrógenos. Esto puede deberse a que, como reacción a su actuación, la testosterona asciende de forma compensatoria y supera la acción antiandrogénica de estos compuestos. Aunque la mayoría de los estudios han incluido un número pequeño de pacientes y varían mucho los criterios de respuesta, en los estudios en los que se compara la flutamida con DES y la bicalutamida con la castración, los resultados son claramente inferiores con el antiandrogénico (26). Incluso la bicalutamida a dosis altas (150 mg/día) se ha mostrado inferior a la ablación androgénica gonadal (27). Todos estos datos sugieren que los antiandrogénos en monoterapia reducen el PSA y pueden producir mejorías subjetivas, pero parece que la SG es menor y de menor duración, por lo que no se recomienda su uso fuera de ensayo. Eso sí, los pacientes en su mayoría mantenían la potencia sexual lo que puede ser preferido por los pacientes jóvenes que, a la progresión, podrían ser rescatados con análogos de la LHRH; y (2) *antiandrogénos esteroideos:* antes del desarrollo de los antiandrogénos no esteroideos se empleaban los esteroideos acetato de megestrol y acetato de ciproterona. Ambos tienen propiedades progestacionales y ambos actúan bloqueando la acción de los andrógenos a nivel celular y suprimen la liberación de la LH hipofisaria. El tratamiento con acetato de megestrol a dosis de 80-100 mg al día puede producir niveles de castración en la testosterona tras un mes de trata-

miento. Dados los efectos secundarios asociados a ambos fármacos, en general no se utilizan en primera línea en el cáncer de próstata avanzado (28).

—*Finasteride:* es un inhibidor competitivo de la 5-alfa-reductasa y bloquea la conversión de testosterona a DHT. Se ha empleado en la hiperplasia prostática benigna donde ha mostrado su eficacia. El finasteride, sin embargo, no tiene actividad en la enfermedad avanzada, por lo que no se recomienda su empleo rutinario en este contexto.

—*Bloqueo androgénico periférico:* se denomina así a la combinación de un antiandrogénico no esteroideo con finasteride. Con este tratamiento, se bloquea la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y se impide que se una al receptor. Esto conduce a una eliminación de los andrógenos en la célula pero no altera los niveles séricos de testosterona. No existe evidencia de que este tratamiento muestre la misma eficacia que la castración, por lo que se reserva para pacientes con enfermedad avanzada que deseen mantener la potencia sexual. Hay datos que sugieren que tras este tipo de tratamiento los pacientes pueden responder a la deprivación androgénica y presentar respuestas en el PSA. Sin embargo esta aproximación no debe considerarse estándar en la primera línea del tratamiento hormonal del cáncer de próstata avanzado (29).

—Por último, respecto al llamado *triple bloqueo androgénico* (combinación de castración médica o quirúrgica, un antiandrogénico periférico y finasteride) aunque intuitivamente razonable, no existen todavía datos preclínicos que sugieran que sea superior a la deprivación androgénica estándar, por lo que no debe recomendarse fuera de un contexto de ensayo clínico.

SEGUNDA LÍNEA HORMONAL EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Los pacientes que experimentan una progresión de enfermedad tras una primera línea hormonal no tienen por qué ser hormono-refractarios. Cabe la posibilidad de emplear alguna maniobra hormonal alternativa que será especialmente atractiva en los pacientes asintomáticos y con el aumento del PSA como único dato de progresión. Los pacientes en todos los casos progresarán finalmente y se convertirán en hormono-refractarios verdaderos.

Como veremos más adelante, no existe una segunda línea hormonal de elección por lo que el uso de una u otra maniobra deberá ser individualizado en cada paciente.

Con la primera maniobra hormonal de castración médica o química se consigue hasta un 80-90% de respuestas con una duración de 18-24 meses. Cuando se produce la progresión tumoral, todavía pueden obtenerse respuestas con una segunda maniobra hormonal. A estos pacientes nos referimos como androgénico-independientes pero todavía hormono-sensibles, de acuerdo a la clasificación propuesta por Scher (30) y que podemos encontrar en la tabla III.

TABLA III

CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

1. Andrógeno-independiente: pacientes con niveles de castración pero que pueden responder a una segunda línea hormonal
2. Hormono-independiente: pacientes que ya no responden a manipulación hormonal alguna

Cabe señalar que, con la quimioterapia, existen estudios fase III prometedores.

La progresión tras el tratamiento hormonal puede manifestarse sólo como una elevación asintomática del PSA o una progresión radiológica o, por el contrario, como una enfermedad rápidamente sintomática con afectación visceral. Por tanto, nos estamos enfrentando a una población muy heterogénea desde el punto de vista clínico y biológico, lo que trae consigo las lógicas incertidumbres terapéuticas.

En esta situación de andrógeno-independencia, no podemos indicar ningún tratamiento como estándar, ya que ni la quimioterapia ni las segundas líneas hormonales han demostrado, hasta la fecha, ventajas en la supervivencia (31). Tal vez, una mejor selección de los pacientes y un número adecuado de estos en los estudios, junto con la aplicación de los nuevos criterios de evaluación de respuesta, puedan contribuir a responder a muchas de las cuestiones todavía abiertas (32). Entre estas preguntas destacan las siguientes:

- ¿Debemos continuar la supresión androgénica indefinidamente?
 - ¿Qué tratamiento de segunda línea utilizar y en qué momento?
 - ¿Cuál es la secuencia idónea de tratamiento?
 - ¿Cuál es el nivel de toxicidad aceptable en esta población?
 - ¿Es el seguimiento una opción aceptable?
 - ¿Existen factores predictivos de respuesta?
 - ¿Es posible conseguir aumentar la supervivencia?
- Intentaremos responder a estas preguntas.

¿Debemos continuar la supresión androgénica tras la progresión?

Se ha demostrado que la administración exógena de testosterona puede empeorar la enfermedad metastásica y que los pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia mejoraban al reanudar el tratamiento con análogos o al realizar la orquiectomía. Sin embargo, no existen estudios randomizados que hayan respondido a esta pregunta, dado que los únicos estudios publicados son retrospectivos y sus resultados contradictorios. El estudio ECOG (33) analizaba de forma retrospectiva la supervivencia de 341 pacientes en función de varias variables como el PS, pérdida de peso, edad, localización de las metástasis, radioterapia previa y bloqueo hormonal continuado. En el análisis multivariante se demostró un benefi-

cio en la supervivencia a favor de la supresión androgénica mantenida. Otro estudio, publicado un año más tarde por Hussain (34), era una revisión de 5 estudios del SWOG que incluía 250 pacientes tratados con quimioterapia. El autor no encontró beneficios en la supervivencia de los pacientes castrados, tal vez por el escaso número de pacientes –sólo el 16% del total– y por la escasa supervivencia global de toda la muestra.

La recomendación del *Prostate-Specific Working Group* publicada por Bubley (32) en 1999, era la de continuar con la supresión androgénica en aquellos pacientes en los que no se hubiera realizado orquiectomía y que fueran candidatos a entrar en ensayos clínicos.

Por tanto, a pesar de la falta de estudios concluyentes, puede recomendarse como norma general mantener el tratamiento con análogos de LHRH en aquellos pacientes que sean incluidos en ensayos clínicos y adoptar una decisión individualizada en los demás pacientes en función de factores tales como la edad, los efectos secundarios, la carga tumoral o el tipo y tiempo de respuesta inicial.

Segundas líneas hormonales

En el momento de la progresión a una primera línea hormonal pueden ser alternativas igualmente razonables de tratamiento la adopción de una segunda línea hormonal, la instauración de quimioterapia o el seguimiento del paciente. El inicio de una segunda línea hormonal no ha demostrado ventajas en supervivencia, pero las posibilidades de respuesta (descensos del PSA superiores al 50%) oscilan entre el 20-80%, aunque de corta duración (entre 2 y 6 meses). La tolerancia es generalmente buena aunque pueden aparecer, en ocasiones, efectos secundarios importantes, como insuficiencia suprarrenal, hepatitis tóxica o trombosis. En la tabla IV se recogen las diferentes opciones de tratamiento.

TABLA IV

SEGUNDAS LÍNEAS HORMONALES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

1. Retirada de “flutamida” (o del antiandrógeno correspondiente)
2. Antiandrógenos de segunda línea
 - Bicalutamida
 - Flutamida
 - Nilutamida
 - Acetato de megestrol
 - Acetato de ciproterona
3. Inhibidores de la síntesis esteroidea a nivel suprarrenal
 - Aminoglutetimida
 - Ketoconazol
4. Corticoides
5. Estrógenos

Examinemos brevemente cada opción de tratamiento.

Las dos situaciones más frecuentes en las que nos podemos encontrar ante el paciente andrógeno-refractario pero todavía hormono-sensible serían: a) una progresión a la supresión androgénica tras orquiectomía o empleo de análogos de LHRH, en cuyo caso la instauración de un antiandrógeno obtendría una tasa de respuesta del PSA cercana al 50%, aunque generalmente de corta duración; o b) cuando el paciente progresa después de haber sido sometido a bloqueo androgénico completo; en este caso la primera maniobra sería la retirada del antiandrógeno y, posteriormente, el empleo de un nuevo antiandrógeno o un inhibidor de la suprarrenal.

RETIRADA DE FLUTAMIDA

Kelly y cols. en 1993 demuestran, por primera vez, la posibilidad de obtener respuestas clínicas y de PSA al retirar la flutamida en tres pacientes. Este fenómeno, llamado "*síndrome de la retirada de la flutamida*", fue un importante descubrimiento en el tratamiento del cáncer de próstata. Este síndrome se define como un descenso transitorio del PSA, y ocasionalmente, una respuesta clínica objetiva tras la supresión del antiandrógeno periférico. Las respuestas oscilan entre 15-33% de los pacientes, y son más frecuentes cuando se ha empleado de entrada el bloqueo androgénico completo. En la revisión más antigua publicada por Scher y cols., se demuestran descensos del PSA del 47% después de la retirada de la flutamida (35). Otros estudios que incluyeron 138 pacientes, demostraron también descensos del PSA en 29 pacientes (21%), con una duración media de la respuesta de 3 a 5 meses, aunque algunas alcanzaron los dos años.

Este síndrome fue posteriormente demostrado con otros antiandrógenos. Se publicaron tasas de respuestas similares con la retirada de bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, estrógenos y acetato de megestrol. El periodo de respuesta depende de la vida media del fármaco, siendo para la flutamida de 1-2 semanas y para la bicalutamida de 3-6 semanas. Esto significa que cualquier fármaco capaz de interactuar con el receptor puede, a la progresión, ir acompañado de un síndrome de retirada, por lo que ante la progresión, se recomienda esperar el intervalo de tiempo basado en la vida media del fármaco para comprobar si se producen respuestas.

Una cuestión importante sería poder definir qué pacientes van a responder a la retirada de flutamida, pero los estudios son retrospectivos y con series cortas. En un análisis multivariante, los factores predictivos de respuesta fueron unos niveles elevados de fosfatasa alcalina, un tiempo de exposición a flutamida prolongado y el tratamiento previo con bloqueo androgénico completo (36). Por otra parte, parece que los pacientes que responden a la retirada de la flutamida tienen una supervivencia más prolongada y responden con mayor frecuencia a una segunda manipulación con bicalutamida. Esto se podría explicar simplemente por estar ante pacientes con un perfil biológico claramente favorable

(mayor sensibilidad hormonal, menor población hormono-resistente, menor volumen tumoral); pero también cabe esgrimir otras dos teorías para explicar esta respuesta a la retirada de la flutamida y la respuesta paradójica a la instauración de otro antiandrógeno. La primera teoría sería la mutación adquirida del receptor de andrógeno (RA), lo que resultaría en la activación del mismo por otros antiandrógenos. Recientemente, se han podido demostrar en cultivos celulares nuevas mutaciones adquiridas para el RA, en presencia de bicalutamida, lo que indica la capacidad de este nuevo antiandrógeno de actuar como agonista y explica las posibles respuestas clínicas tras su retirada y la posible actividad de un nuevo antiandrógeno como la flutamida (37). Esta teoría podría explicar no sólo las respuestas tras la retirada de cualquier antiandrógeno, sino también las posibles respuestas a una segunda manipulación hormonal con otro antiandrógeno dadas las diferencias estructurales de los diferentes fármacos. La segunda hipótesis comprendería la amplificación del receptor androgénico, que ocurriría en un ambiente celular de privación androgénica como mecanismo de resistencia y selección de las células tumorales. Esta teoría podría explicar la actividad agonista del fármaco y la activación en presencia de mínimos niveles de andrógenos; de ahí las respuestas a la retirada del antiandrógeno o la respuesta a inhibidores de la suprarrenal.

En conclusión y de acuerdo a lo expuesto anteriormente, cualquier fármaco capaz de interactuar con el receptor androgénico puede, a la progresión, ir acompañado de respuestas tras su retirada. Salvo en aquellos casos en los que nos encontremos con una enfermedad rápidamente progresiva y amenazante para la vida, estará justificado iniciar la retirada del antiandrógeno y esperar el tiempo de lavado del fármaco ante la posibilidad de conseguir respuestas.

ANTIANDRÓGENOS

A continuación revisaremos algunos de estos y su papel como segunda línea hormonal.

—*Flutamida*. Fue el primer antiandrógeno utilizado. Labrie publicó la serie más larga con 209 pacientes que progresaban a una primera línea con castración o DES y recibían flutamida. La tasa total de respuestas fue del 34,5% con una media de supervivencia en los pacientes respondedores de 2,5 años y en los no-respondedores de tan sólo 8 meses (38). Otro estudio que evaluaba el tratamiento diferido de flutamida en 90 pacientes, demostró un 80% de respuestas en la enfermedad localizada y un 54% para la enfermedad metastásica, siguiendo los criterios de descenso del PSA (39). Se ha demostrado una mayor proporción de receptores androgénicos mutados en tejido tumoral metastásico que en tejido prostático, lo que explicaría la menor tasa de respuestas en situaciones de mayor carga tumoral, hecho también constatado en estudios multicéntricos donde parece que el BAC podría sólo beneficiar a la enfermedad local.

—*Bicalutamida*. De todos los antiandrógenos, la bicalutamida a dosis altas ha sido el más estudiado en cáncer

de próstata hormono-dependiente y produce un 20-24% de respuestas, medidas por descenso del PSA. Las respuestas parecen ser superiores en aquellos pacientes que recibieron y progresaron a flutamida (Tabla V).

TABLA V
ALTAS DOSIS DE BICALUTAMIDA EN CÁNCER DE PRÓSTATA ANDRÓGENO-INDEPENDIENTE

Estudio	n	Dosis	RG %PSA	RG%PSA (sin flutamida)
Scher (40) (1997)	51	200	43%	15%
Joyce (41) (1998)	31	150	23%	6%
Kucuk (42) (2001)	52	150	20%	20%

El estudio de Scher demostraba cómo las posibilidades de obtener respuestas eran mayores en aquellos pacientes que habían recibido flutamida (43%) frente a aquellos que no habían sido expuestos inicialmente a este fármaco 15%.

Nilutamida. Poco estudiado por su toxicidad grave, fundamentalmente hepática, pulmonar y alteraciones en la acomodación visual. Sin embargo, existen datos publicados de respuestas, con descensos del PSA, en más del 50% de pacientes progresados a una primera línea hormonal, tratados anteriormente con flutamida, bicalutamida o quimioterapia (43).

Acetato de megestrol. Su utilidad en el tratamiento de segunda línea del cáncer de próstata andrógeno-independiente está reservada para pacientes que no toleran otras terapias, dada su limitada actividad (10%) y sus efectos secundarios no despreciables (44).

INHIBIDORES DE LA SUPRARRENAL

Un 10% de los andrógenos son secretados por la suprarrenal en condiciones fisiológicas; por tanto, la inhibición de la síntesis de andrógenos y de otras hormonas esteroideas a nivel de la suprarrenal podría inducir respuestas. Los fármacos más estudiados en cáncer de próstata son el ketoconazol, la aminoglutetimida y los corticoides.

—*Ketoconazol.* Actúa sobre el citocromo P450 e inhibe la esteroidogénesis adrenal y testicular, lo que conlleva niveles de testosterona cercanos al nivel de castración; también ha mostrado *in vitro* actividad citotóxica. El ketoconazol ha demostrado efecto sinérgico con la quimioterapia, pudiendo revertir la resistencia a drogas mediada por el gen MDR, base teórica de nuevas líneas de investigación. En este sentido se han publicado ensayos fase I-II de combinación con adriamicina o docetaxel con tasas de respuesta del 50% aunque con una toxicidad no desdeñable.

Una revisión publicada en 1993 que incluía 10 estudios con un total de 171 pacientes hormono-refractarios, mostró respuestas en el 16% de los pacientes y estabilizaciones en el 30% (45). En estudios más recientes que

emplean los nuevos criterios de respuesta, se alcanzan hasta un 63% de respuestas y una supervivencia media de 19 meses (46).

En el estudio del CALGB para la combinación 9583 publicado por Small, la tasa de respuestas fue inferior a la publicada por el propio autor con anterioridad, tal vez por ser un subgrupo de pacientes con menor carga tumoral y poco sintomáticos. En este ensayo randomizado, los pacientes que progresaban a flutamida eran aletorizados a sólo la retirada de la flutamida o bien a asociar ketoconazol. La tasa de respuestas fue claramente superior pero la supervivencia no mejoró, tal vez por estar permitido en el estudio el cruce entre ramas. Como era de esperar, la toxicidad fue superior en la rama del ketoconazol (47).

La toxicidad del ketoconazol no es despreciable pero sí manejable. Incluye náuseas en el 50%, astenia, diarrea, hepatitis química reversible y toxicidad cutánea. La asociación con corticoides evita la incidencia de insuficiencia suprarrenal, siendo suficiente dosis de hidrocortisona de 20-30 mg. Es importante tener en cuenta las interacciones con otros fármacos como los dicumarínicos y antilipemiantes y que la absorción oral es favorecida por el pH ácido y el alimento. En algunos estudios, se emplearon dosis menores de ketoconazol (200 mg/día), logrando así disminuir dicha toxicidad, sin afectar las respuestas.

Por tanto, los datos de respuesta y perfil de toxicidad a dosis más bajas hacen del ketoconazol una alternativa posible, aunque realmente poco empleada, en el tratamiento de segunda línea. Actualmente está en marcha un estudio fase III que compara ketoconazol + hidrocortisona frente a estramustina + docetaxel como tratamiento de segunda línea.

—*Aminoglutetimida.* Actúa, como el ketoconazol, a nivel del citocromo p 450, lo que resulta en una disminución de la producción de estrógenos, andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides. La dosis recomendada es de 250 mg/6 h junto a la administración de hidrocortisona. Su toxicidad incluye: astenia, somnolencia, edema, hipotensión ortostática, hipotiroidismo, *rash* cutáneo y alteraciones hepáticas. En una revisión de 13 estudios (48) con un total de 583 pacientes hormono-independientes, la tasa de respuestas fue del 33% con un 23% de estabilizaciones y una supervivencia mediana en los respondedores de 21 meses.

CORTICOSTEROIDES

A dosis bajas disminuyen la producción de andrógenos de la suprarrenal al inhibir el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal por un *feed-back* negativo. Se han publicado respuestas con dexametasona, prednisona e hidrocortisona. De hecho en los estudios randomizados en los que se comparó la combinación de mitoxantrone + prednisona frente a sólo corticoides, la tasa de respuesta en la rama de corticoides era del 18-22%, con mejorías sintomáticas del dolor en el 12% (49). Estudios recientes con dexametasona a dosis bajas muestran descensos del PSA en más del 60% de los pacientes,

con mejoría de los síntomas y en ocasiones de las pruebas de imagen (50).

Consideramos que se trata de una opción a tener en cuenta, dado su bajo coste y la posibilidad de obtener un beneficio sintomático, aunque sea discreto y de corta duración.

ESTRÓGENOS

Su utilidad en el tratamiento del cáncer de próstata fue descrito por Huggins y Hodges en 1941. Actúan inhibiendo la LHRH, aunque también han demostrado un efecto citotóxico directo en líneas celulares hormono-sensibles y hormono-resistentes por la vía de la apoptosis. Su toxicidad cardiovascular (hasta en un 30% de los casos) y la posibilidad de emplear los nuevos antiandrógenos han disminuido enormemente su uso.

EL PC-SPE

Es un complejo de hierbas que en estudios iniciales preclínicos y clínicos demostró un efecto estrogénico y antitumoral. Las tasas de respuestas valoradas en descensos del PSA, fueron elevadas y oscilaban entre el 51-81%. Estos alentadores resultados tuvieron como resultado la puesta en marcha por la EORTC de un estudio randomizado frente a DES. Sin embargo, el conocimiento posterior de que en su composición existía DES y warfarina paralizó toda investigación por indicación de la FDA.

CONCLUSIONES

TRATAMIENTO HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO (ESTADIOS A-B/T1-2)

- No indicado tras cirugía o radioterapia adecuadas.
- Tampoco está indicado el tratamiento hormonal neoadyuvante en el cáncer localizado porque, aunque reduce los casos con márgenes positivos, no aumenta la supervivencia ni disminuye las complicaciones quirúrgicas.

HORMONOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO (ESTADIOS C/T3-4; D1/N1)

—En el cáncer de próstata localmente avanzado la hormonoterapia con goserelina x 3 años desde el inicio de la irradiación incrementa de forma significativa la SLP y la SG, por lo que el tratamiento combinado con goserelina x 3 años y la radioterapia constituyen el tratamiento de elección.

—En el cáncer de próstata tratado con cirugía radical y en el que se demuestra afectación ganglionar, el tratamiento hormonal inmediato aumenta la SLE y la SG.

—En el cáncer de próstata localmente avanzado no susceptible de tratamiento radioterápico por edad avan-

zada o enfermedad intercurrente, el tratamiento endocrino es también de elección.

PRIMERA LÍNEA HORMONAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

Las conclusiones a las que podemos llegar en relación al mejor tratamiento hormonal en primera línea tras el metanálisis de Seindenfeld (51) de *Annals of Internal Medicine* de 2000 son las siguientes:

—No parecen existir diferencias en la supervivencia entre la orquiectomía y el empleo de los diferentes análogos de la LH-RH.

—No parecen existir diferencias entre los diferentes análogos de la LH-RH en la primera línea de tratamiento.

—El bloqueo androgénico completo (análogo LHRH + antiandrógeno periférico) no ha demostrado, con nitidez, ser superior al tratamiento con análogos de la LH-RH o a la orquiectomía sola, por lo que debe desaconsejarse como práctica rutinaria.

—La supervivencia es menor cuando se emplean antiandrógenos solos en comparación con la orquiectomía o los análogos de la LHRH, por lo que no deben emplearse como agentes únicos en la primera línea hormonal.

—El tratamiento intermitente ofrece importantes ventajas en relación a la calidad de vida de los pacientes pero hasta que no finalicen los estudios en marcha todavía no puede recomendarse como un tratamiento estándar.

— Todos los estudios sugieren que el tratamiento hormonal precoz es superior al diferido en cuanto que disminuye la frecuencia de complicaciones graves asociadas a la enfermedad.

— El bloqueo periférico y el llamado triple bloqueo no han mostrado ventajas sobre la castración.

SEGUNDAS LÍNEAS HORMONALES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

—Una segunda línea hormonal parece una opción de tratamiento para la mayoría de los pacientes que progresan a una primera manipulación hormonal, dado que su pronóstico es limitado y que, hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado beneficios en la supervivencia. Estaría indicada principalmente en el paciente asintomático que progresa con elevación del PSA.

—En estudios no randomizados, las segundas líneas hormonales demuestran mejorías sintomáticas y respuestas del PSA entre el 20-70%, que en algunas ocasiones son de larga duración.

—En general, se recomienda mantener los andrógenos en niveles de castración, bien mediante orquiectomía bien mediante la administración de análogos de LHRH. Aquellos pacientes que no hayan recibido de entrada bloqueo androgénico completo podrían beneficiarse de la asociación con un antiandrógeno. Por el contrario, en los que progresen al BAC, deberíamos

intentar como primera medida la retirada del antiandrógeno. Terceras manipulaciones hormonales con otros antiandrógenos o ketoconazol podrían valorarse en el contexto de progresiones poco sintomáticas o buenas respuestas iniciales a la manipulación hormonal.

— Aquellos pacientes que progresan rápidamente a la manipulación hormonal o con enfermedad visceral, deberíamos considerarlos como hormono-independientes y plantear de entrada un tratamiento basado en quimioterapia u hormono-quimioterapia (estramustina-taxanos; ketoconazol-taxanos-antraciclinas).

— Quedan todavía muchas cuestiones por responder y sólo mediante estudios bien diseñados podremos definir mejor los diferentes grupos de población andrógeno-independiente pero hormonosensible, la mejor secuen-

cia de fármacos o sus combinaciones, los factores predictivos de respuesta y si realmente estas respuestas podrán conducir a ventajas en la supervivencia.

CORRESPONDENCIA:

J. Cassinello
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Guadalajara
C/ Donantes de Sangre, s/n
19002 Guadalajara

BIBLIOGRAFÍA

- Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer: effects of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-307.
- Civantos F, Marcial MA, Banks ER, et al. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer* 1995; 75: 1634-41.
- Cox RL, Cawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 1991-8.
- Migliari R, Balzano S, Scarpa RM. Short-term effects of flutamide administration on hypothalamic-pituitary-testicular axis in men. *J Urol* 1998; 139: 637-9.
- Inversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000; 164: 1579-82.
- Kasimis B, Wilding G, Kries W, et al. Survival of patients who had salvage castration after failure on bicalutamide monotherapy for stage D2 prostate cancer. *Cancer Invest* 2000; 18: 602-8.
- McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al. A phase III multicenter open-labeled randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 756-61.
- Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008-12.
- Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, et al. Anemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer in patients receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997; 79: 933-41.
- See WA, McLeod D, Inversen P, et al. The Bicalutamide Early Prostate Cancer Program: demography. *Urologic Oncology* 2001; 6: 43-7.
- Hellstrom M, Haggman M, Brandstedt, et al. Histopathological changes in androgen-deprived localized prostate cancer: a study in total prostatectomy specimen. *Eur Urol* 1993; 24: 461-5.
- Schulman CC. Neoadjuvant androgen blockade prior to prostatectomy: a retrospective study and critical review. *Prostate* 1994; 5 (Supl.): 9.
- Van Poppel H, De Ridder D, Elgammal AA, et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1995; 154: 429-34.
- Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. *The Journal of Urology* 2000; 1465-72.
- Fellows GJ, Clark PB, Beynon LL, et al. Treatment of advanced localized prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy or combined treatment. A Medical Research Council Study. *British J of Urology* 1992; 70: 304-9.
- Bolla M, González D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.
- Pilepich MV, Caplan R, Byhart RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavourable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013-21.
- Pilepich MV, Krall JM, Al Saraa, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomised comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616-23.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781-8.
- Granfors T, Modig H, Damber JE, et al. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomised study. *J Urol* 1998; 159: 2030-4.
- Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 335: 1491-8.
- Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001; 57: 727-32.
- Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Study of Cancer of the Prostate. *Cancer* 1973; 32: 1126-30.
- Byar DP, Crole DK. Hormone therapy for prostate cancer. Results of the The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Study. *Natl Cancer Inst Monogr* 1998; 7: 165-70.
- The Medical Research Council Prostate Working Party Investigators Group: immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1997; 79: 235-46.
- Chang A, Yeap B, Davis T, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus DES. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2250-7.

27. Iversen P, Kaisary A, Tyrrel C, et al. A randomised comparison of Casodex 150 mg versus castration in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J of Urol* 1997; 80: 279.
28. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, et al. Megestrol acetate used as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985; 12: 36-39.
29. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side effects. *J Urol* 1995; 154: 1642-6.
30. Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995; 46: 142-8.
31. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15: 382-8.
32. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and response guidelines for clinical trials in androgen independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3461-7.
33. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167-72.
34. Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2167-72.
35. Scher HI, Zhang ZF, Nanus D, et al. Hormone and antihormone withdrawal: implications for the management of androgen-independent prostate cancer. *Urology* 1996; 47 (Supl.): 61-9.
36. Kelly WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 34: 18-23.
37. Takahito Hara, Jun-ichi Miyazaki, Hideo Araki, et al. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome. *Cancer Res* 2003; 63: 149-53.
38. Labrie F, Dupont A, Giguere M, et al. Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration. *Br J Urol* 1998; 61: 341-6.
39. Fowler JE. Prostate specific antigen after gonadal withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995; 154: 448-53.
40. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2928-38.
41. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1997; 159: 149-53.
42. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, et al. Phase II trial of casodex in advanced prostate cancer patients who fail conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001; 58: 53-8.
43. Apurva D, Walter M, Stadler, et al. Nilutamide: possible utility as second-line hormonal agent. *Urology* 2001; 58: 1016-20.
44. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, et al. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in the treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66: 655-8.
45. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology* 1993; 7: 17-27.
46. William K. Secondary hormonal therapies in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (Supl. 3A): 87-93.
47. Small EJ, Halabi S, Picus J, et al. A prospective randomized trial of antiandrogen withdrawal alone or antiandrogen withdrawal in combination with high dose ketokonazol in androgen-independent prostate cancer patients: results of CALGB 9583 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 695.
48. Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. Anti-hormone treatment for prostate cancer relapsing after treatment with flutamide and castration. *Br J Urol* 1989; 63: 634-8.
49. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-64.
50. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2570-6.
51. Seindenfeld J, Samson DJ, et al. Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-77.

Estadíaaje y diagnóstico de extensión en el cáncer de próstata

J. PRADOS CARRASCO, M. P. MAZUECOS LÓPEZ, L. FERNÁNDEZ MONTARROSO, L. SAN JOSÉ MANSO

Cátedra y Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna, con exclusión del cáncer superficial de la piel, más frecuente en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres. Se trata de una neoplasia de evolución difícil de pronosticar y para la cual se han potenciado los métodos de diagnóstico precoz encaminados a detectar un mayor número de tumores en estadios iniciales.

Una vez diagnosticado el cáncer de próstata y confirmado histológicamente, es obligado realizar un correcto estadíaaje de la enfermedad para predecir el pronóstico y elegir el tratamiento más apropiado. El estadíaaje correcto de esta enfermedad, es un reto diagnóstico para el especialista, debido a las características del propio órgano. El primer paso en la estadificación tumoral es valorar la extensión local, donde la distinción entre enfermedad órgano-confinada y extensión extracapsular es muy importante para la decisión terapéutica.

Los métodos que comúnmente se utilizan para la estadificación clínica del cáncer de próstata incluyen el tacto rectal, marcadores tumorales, grado histológico, pruebas de diagnóstico por imagen, linfadenectomía quirúrgica y biopsia de vesículas seminales

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Estadíaaje. Estadio tumoral. Diagnóstico preoperatorio. Diagnóstico por la imagen. PSA.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata, con exclusión del cáncer superficial de la piel, es el tumor más frecuente en los varones mayores de 50 años. Un total de 85.000 nuevos casos son diagnosticados anualmente en la Comunidad Europea, lo que representa el 13% de todas las neoplasias (1). Es además, la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales. Su incidencia aumenta un 3% anualmente y, de forma paralela, también lo

ABSTRACT

Prostate cancer is the most frequent malignant tumor in the world, with the exception of superficial skin cancer, and it is the second cause of death in men. The course of this malignancy is difficult of prognosticate and several early detection approaches have been developed to detect maximum number of tumors in their early stages.

Once prostate cancer has been diagnosed and confirmed histologically, a correct clinical staging is mandatory in order to make an adequate prognostic evaluation and choose the best treatment option. Due to the organ's anatomy, accurate preoperative prostate cancer staging is a challenge to the specialist. The first step in tumoral staging is to evaluate local tumor extension: determining of it is an organ-confined disease or if there is capsular penetration is very important for therapeutic decision making.

The most commonly used methods employed in clinical staging include digital rectal examination, serum tumor markers, histological grading, diagnostic imaging, pelvic lymphadenectomy and seminal vesicle biopsies.

KEY WORDS: *Prostate cancer. Staging. Neoplasm staging. Preoperative diagnosis. Diagnostic imaging. PSA.*

hace la mortalidad (2,5%) (2). En España, los datos existentes sobre la incidencia y prevalencia del cáncer de próstata son limitados. Así, según datos del último estudio epidemiológico sobre el cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000 fue de 100,4 casos por 100.000 hombres. La incidencia ajustada a la población española de 120,1 casos por 100.000 hombres, y de la población estandarizada europea y mundial fue de 103,5 y 68,8 casos por 100.000 respectivamente (3).

De los pacientes diagnosticados, sólo el 20% mueren por causa directa de la enfermedad, y reduce la esperanza de vida de los afectados en unos 9 años. La discrepancia existente entre incidencia de esta enfermedad y escasa disminución de la expectativa de vida, han hecho atraer la atención de numerosos autores hacia el estudio y conocimiento de la historia natural del cáncer de próstata.

Para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata hay tres estrategias posibles: prevención primaria, diagnóstico precoz y mejora en el tratamiento de la enfermedad diseminada. Debido a una mayor demanda de la sociedad, concienciada por las campañas publicitarias de salud prostática, se han potenciado los métodos de diagnóstico precoz, encaminados a detectar un mayor número de tumores confinados a la glándula, potencialmente curables mediante cirugía o radioterapia.

Tres avances tecnológicos han contribuido al aumento asombroso del número de casos diagnosticados a finales de los 80 (4):

—Los refinamientos en la tecnología ecográfica proporcionaron imágenes excelentes de una glándula muy mal visualizada con anterioridad.

—Los aparatos de biopsia automáticos permitieron que se consiguiera realizar las tomas de biopsia de próstata como procedimiento ambulatorio con mínima molestia y morbilidad.

—Se desarrollaron los tests de medición en suero del antígeno prostático específico (PSA).

El empleo del PSA para la detección sistemática del cáncer de próstata ha motivado una mejoría en la detección de tumores en estadios iniciales. En la actualidad, el cáncer de próstata T1c (no palpable, detectado mediante el PSA), es el estadio clínico más frecuente. Ello ha hecho que aumente el porcentaje de tumores limitados al órgano en el momento de practicar la intervención quirúrgica (5). Actualmente los cánceres de próstata en estadios localizados representan el 75% del total de tumores diagnosticados, mientras que los metastáticos sólo el 5%, cuando en las estadísticas del año 84 alcanzaban estos últimos hasta el 40% del total.

Otro punto importante, derivado directamente de la detección cada vez más precoz de esta patología, es el diagnóstico de tumores “insignificantes”. Por ejemplo, tumores diagnosticados mediante biopsia que posteriormente no se han confirmado en la pieza de prostatectomía radical (6), lo que se conoce como “síndrome del cáncer evanescente”. Y otro ejemplo sería el metanálisis realizado por Collins y cols. en el que se observa que aproximadamente el 25% de los tumores de nuevo diagnóstico se detectan de manera accidental, es decir, que aunque se diagnostican por la elevación del PSA o el tacto rectal, el tumor es del lado contrario al del tacto rectal sospechoso o su volumen es tan pequeño que no explica la elevación del PSA (7).

Una vez diagnosticado el cáncer de próstata, y confirmado histológicamente, es preciso realizar una correcta valoración del estadio o extensión de la enfermedad. La importancia de un correcto estadiaje radica en dos puntos primordiales:

1. Predecir el pronóstico.
2. Elegir el tratamiento más apropiado en base a la predicción de la extensión tumoral. La extensión tumoral tiene una relación directa con el pronóstico en hombres diagnosticados *de novo* de cáncer de próstata.

ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Dos son los sistemas de estadificación clinicopatológica más utilizados en la actualidad. El primero fue introducido por Whitmore (1956) (8) y más tarde modificado por Jewett (1975) (9), propuesto por la *American Urology System* (Tabla I). En 1992 el *American Joint Committee for Cancer Staging* (AJCC) y la *International Union Against Cancer* (UICC) proponen una nueva clasificación TNM (10) para el estadiaje del cáncer de próstata, que es modificada posteriormente en 1997 (11). Este último es aceptado actualmente como el más correcto, se basa en una valoración de la extensión local del tumor (T), el grado de afectación ganglionar (N) y la presencia o no de metástasis (M) (Tabla II) (12). En este último sistema TNM de clasificación al estadio clínico, se le añade la letra “p” para indicar el estadio anatómico-patológico, así tendremos: estadios pT1..., pN, pM.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE WHITMORE Y JEWETT

<i>A</i>	<i>Tumor oculto no palpable</i>
A1	Focal
A2	Difuso
<i>B</i>	<i>Tumor confinado a la próstata</i>
B1	Nódulo único en un lóbulo < 1,5 cm
B2	Afectación difusa de toda la glándula > 1,5 cm
<i>C</i>	<i>Localizado en el área periprostática</i>
C1	No afectación de las vesículas seminales < 70 g
C2	Afectación de las vesículas seminales > 70 g
<i>D</i>	<i>Enfermedad metastásica</i>
D1	Ganglios linfáticos pélvicos u obstrucción ureteral
D2	Afectación ósea, ganglios linfáticos no regionales, otros órganos o metástasis en tejidos blandos

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE EXTENSIÓN TUMORAL

El cáncer de próstata debido a las características del propio órgano en el que se asienta, es un tumor con características peculiares en lo que se refiere a su crecimiento y extensión. El primer paso en la estadificación tumoral es valorar la extensión local, donde la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) tiene un importante impacto sobre la decisión terapéutica. El estadiaje correcto del mismo, es un reto diagnóstico para el especialista, dificultad que se ve

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE TNM/pTNM DE LA AJCC (12)

T	Tx	No se puede evaluar el tumor primario
	T0	No existen signos de tumor primario
	T1	Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen
	T1a	Tumor detectado como hallazgo fortuito en 5% o menos del tejido reseado
	T1b	Tumor detectado como hallazgo fortuito en 5% o más del tejido reseado
	T1c	Tumor identificado mediante punción biopsia (p. ej. a consecuencia de un PSA elevado).
	T2	Tumor limitado a la próstata
	T2a	Tumor que afecta a la mitad de un lóbulo o menos
	T2b	Tumor que afecta ambos lóbulos
	T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática
T3a	Extensión extracapsular unilateral o bilateral	
T3b	El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)	
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, elevadores del ano y/o pared pélvica	
N	Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
	N0	No hay metástasis ganglionares regionales
	N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
M	Mx	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
	M0	No hay metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Ganglios linfáticos regionales
	M1b	Hueso
	M1c	Otras localizaciones

agravada por la inexistencia de una cápsula prostática anatómica e histológicamente bien definida. La dificultad para identificar los estadios T3 iniciales aún no está resuelta pese a la introducción de técnicas de imagen cada vez más sofisticadas en el diagnóstico de esta enfermedad.

Los métodos que comúnmente se utilizan para la estadificación clínica del cáncer de próstata incluyen el tacto rectal para la determinación del estadio T, marcadores tumorales, grado histológico, pruebas de diagnóstico por imagen, linfadenectomía quirúrgica y biopsia de vesículas seminales (13).

TACTO RECTAL

Sigue siendo la prueba de rutina para el diagnóstico y evaluación de la extensión local del cáncer de próstata, sin embargo hoy en día no existen dudas de que el tacto rectal es subjetivo y pobremente reproducible y que subestima considerablemente el estadio del tumor en sujetos que presentan un cáncer de próstata clínicamente localizado.

En recientes estudios, cuando la sospecha de extensión extraprostática, se ha basado en el tacto rectal, esta sospecha sólo se ha confirmado en el 25% de los casos (14). El estudio histológico de las piezas de prostatectomía radical presumiblemente organoconfinadas, demuestran un significativo infraestadiaje por el tacto rectal (15). En estas series, el infraestadiaje de la enfermedad aumentó con el aumento del estadio clínico (Tabla III).

TABLA III
COMPARACIÓN ENTRE ESTADIO CLÍNICO Y PATOLÓGICO EN SERIES DE PROSTATECTOMÍA RADICAL (INFRAESTADIAJE)

Estadio clínico (TNM)	Órgano-confinado (%)	No órgano-confinado (%)
T1a	90-100	0-10
T1b	70-60	30-35
T1c	51-57	43-49
T2	37-52	48-63
T3a	19	81

Después de la prostatectomía radical se ha podido demostrar que en pacientes que el tacto rectal sugería enfermedad localizada, el 52% se ha podido confirmar, un 31% presentaban infiltración capsular y el 17% invasión de vesículas seminales o ganglionar. En la misma serie de los hombres que se sospechaba estadio T3a por el tacto rectal, un 19% presentaban enfermedad localizada, el 36% infiltración capsular y el 45% infiltración de vesículas seminales o ganglios linfáticos. El tacto rectal sólo presenta una sensibilidad del 52% y una especificidad del 81% en la predicción de enfermedad órgano-confinada (16). Cuando la elevación sérica de PSA se combina con un tacto rectal anormal, tan sólo el 60% de los pacientes tiene el carcinoma clínicamente localizado y en no más del 40% el carcinoma es órgano-confinado. La combinación del tacto rectal y la determi-

nación sérica de PSA se complementan y mejoran la detección precoz del cáncer de próstata (17).

A pesar de todo lo mencionado, debemos insistir en que es necesario realizar el tacto rectal, ya que no todos los carcinomas de próstata se presentan con elevación del PSA, por lo que un tacto sospechoso puede en ocasiones despistar un cáncer de próstata que no eleve el PSA. En cuanto a la aportación al estudio de extensión tumoral, evidentemente, en general es pobre; se suele infraestadiar un importante porcentaje de casos, pero a la vez nos da una impresión clínica en ocasiones insustituible por otros métodos.

MARCADORES TUMORALES

Los dos marcadores tumorales usados para el estudio de extensión del carcinoma de próstata son la fosfatasa ácida prostática (PAP) y el antígeno prostático específico (PSA). Se ha comprobado mayor sensibilidad entre PSA y extensión tumoral que con la PAP. El valor de esta última en el estadiaje es bajo, ya que en estadios precoces es de baja utilidad. Sólo el 6-8% de los pacientes en estadio T1 y el 21% de los T2 la tienen elevada (18). Por lo tanto su uso para el mismo se basa en la alta relación que existe entre niveles elevados de fosfatasa ácida y enfermedad tumoral avanzada (19). La elevación de la PAP está altamente relacionada con enfermedad extraprostática, en especial con afectación ósea metastásica, sin embargo, unos niveles normales de PAP no son predictivos de ausencia de enfermedad no confinada a la glándula. Su utilización hoy en día ha disminuido al aparecer un marcador de mayor sensibilidad como es el PSA.

Actualmente el PSA es el mejor marcador tumoral existente en la práctica clínica para el diagnóstico, estadiaje y monitorización del cáncer de próstata (20). El empleo del PSA para la detección sistemática del cáncer de próstata ha motivado una mejoría en la detección de tumores en estadios iniciales. En la actualidad, el cáncer de próstata T1c (no palpable, detectado mediante el PSA) es el estadio clínico más frecuente. Ello ha hecho que aumente el porcentaje de tumores limitados al órgano en el momento de practicar la intervención quirúrgica. Con nuevos estudios longitudinales, es posible que el PSA influya de manera muy notable en la curabilidad y la historia natural de los varones con cáncer de próstata. La concentración del PSA se correlaciona con el estadio y el volumen tumoral (21,22).

Como puede apreciarse en la figura 1, se estima que el 80% de los hombres con PSA menor de 4 ng/ml presentarán enfermedad órgano confinada (23,24), dos de tres con PSA comprendido entre 4 y 10 ng/ml y más del 50% con PSA > 10 ng/ml presentarán enfermedad extraprostática. Alrededor del 20% de los hombres con PSA > 20 ng/ml y el 75% de los que presenten PSA > 50 ng/ml presentarán enfermedad ganglionar (25,26). Por lo tanto aproximadamente el 65% de los pacientes con carcinoma de próstata localizado tendrán niveles de PSA comprendidos entre 2-6 y 10 ng/ml, esto supone un importante grupo de pacientes en los cuales el uso del PSA aislado será útil para determinar el estadio preoperatorio (25).

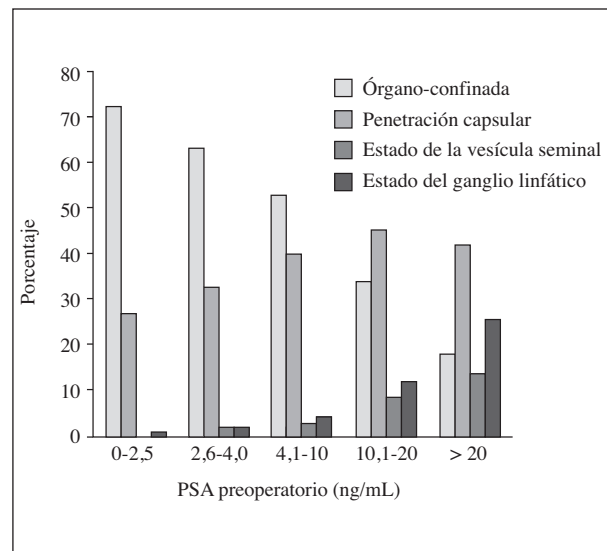


Fig. 1.

Sin embargo, en muchos casos, el valor del PSA sólo no proporciona suficiente información sobre el estadio tumoral, ya que otras variables pueden influir en el nivel del PSA, dado que se trata de un marcador de tejido prostático. Un problema importante lo constituye la contribución de la hiperplasia benigna de próstata a la elevación del mismo (26,27). Por lo tanto, existe un gran solapamiento de los valores intermedios de las concentraciones de PSA, entre 4 y 10 ng/ml, que se presenta entre los pacientes afectados de hiperplasia benigna de próstata y los que padecen cánceres clínicamente localizados.

Merece una mención especial las alteraciones que pueden producirse en la concentración sérica de PSA como consecuencia del tratamiento farmacológico de la HBP. Se ha observado que durante el tratamiento con alfa-bloqueantes, al igual que con agentes fitoterápicos, las concentraciones séricas de PSA total y de PSA libre no se modifican. El *finasteride*, potente inhibidor de la 5- α -reductasa, reduce la concentración sérica de PSA alrededor del 50% después de 6 meses de tratamiento.

Se están introduciendo otros conceptos que puedan ayudar a mejorar la especificidad de este marcador tumoral, como la densidad de PSA, que es la relación entre el PSA total y el volumen prostático determinado mediante ecografía, cuya validez a la hora de predecir el estadio patológico de la enfermedad está por determinar. Existen trabajos que sugieren que aquellos pacientes con índice inferior a 0,03 tendrán enfermedad localizada hasta en un 80% de los casos (27), sin embargo estos estudios se han cuestionado y actualmente prácticamente se ha abandonado este concepto (28). Otros estudios han intentado relacionar el porcentaje de PSA libre como factor predictor del estadio tumoral, apreciando que el porcentaje de PSA libre era significativamente diferente en los pacientes con enfermedad limitada al órgano con respecto a los que presentaban afectación extraprostática, pero este uso en el estadiaje precisa de futuras aclaraciones (29,30).

El PSA puede ayudar considerablemente en la selección inteligente y rentable de los estudios para la clasificación en estadios del paciente con cáncer de próstata recientemente diagnosticado. Algunos pacientes incluso pueden beneficiarse de pruebas innecesarias de clasificación en estadios que pueden dar lugar a elecciones terapéuticas apropiadas.

GRADO HISTOLÓGICO

El sistema de gradación histológica más usado es el sistema Gleason (31), el cual se ha demostrado que presenta una relación directa con la extensión de la enfermedad. En el sistema de gradación de Gleason se valoran separadamente los dos patrones de crecimiento más frecuentes (patrones primario y secundario), valorando cada uno de ellos de 1 a 5 desde mejor a peor diferenciado. El grado total se expresa como la suma de dos dígitos, de forma que el grado más bajo será el 1+1 y el más alto el 5+5. Hoy se acepta, y se ha demostrado, que la puntuación de Gleason de la biopsia transrectal de próstata tiene gran utilidad para determinar el estadio tumoral y el pronóstico del carcinoma prostático. La presencia de un patrón (primario o secundario) grado 4 o mayor, o una suma de Gleason de 7 o superior es indicador de pronóstico desfavorable. La incidencia de enfermedad localizada a la próstata en pacientes con Gleason de 2-6 es del 68 frente a un 33% en aquellos con puntuación de 7-10 (32-34). Por lo tanto, de forma general, las biopsias de alto grado, presentan peor estadio tumoral; sin embargo, como fundamento individual el grado histológico solo, es insuficiente para poder predecir el estadio patológico.

Además, la utilización del Gleason conjuntamente con otros factores es útil para predecir la incidencia de metástasis linfoganglionares; así para una puntuación de Gleason inferior a 6, con PSA menor de 10,6 ng/ml y un estadio clínico inferior a T2a, la incidencia de metástasis ganglionares es menor del 1%. También es un factor predictivo de las metástasis a distancia; así si el grado de Gleason es inferior a 8, la probabilidad de metástasis a distancia es del 18% y del 41% a los 5 y 10 años, respectivamente, mientras que el 85% de los hombres con un Gleason de 8 a 10 tienen metástasis a los 5 años (35).

USO COMBINADO DE DATOS CLÍNICOS PARA PREDECIR EL ESTADIO TUMORAL

Por todo lo referido anteriormente podemos estimar con cierto grado de exactitud el estadio del cáncer de próstata si combinamos parámetros de extensión local de la enfermedad, niveles de PSA y grado tumoral obtenido en la biopsia de próstata (36-38). Combinando estos indicadores se crearon los conocidos "nomogramas". En realidad se trata de algoritmos que nos sirven para predecir el estadio patológico definitivo en el momento del diagnóstico y orientarnos sobre el tratamiento a seguir. Se han publicado más de 30 nomogramas con dos orientaciones diferentes, unos de estadiaje

y otros dirigidos al cálculo pretratamiento del riesgo de recurrencia postratamiento. Blute y cols. (39) analizan la mayoría de estos nomogramas y concluyen que los publicados por Partin son los que más utilidad presentan, especialmente en el estadio clínico T1c con el fin de distinguir los tumores órgano confinados susceptibles de curación.

Partin, propuso tras el análisis del tacto rectal, el nivel de PSA sérico y la puntuación de Gleason de la biopsia de próstata, la utilización de unos nomogramas (Tabla IV) de probabilidad de afectación limitada al órgano, la penetración capsular, la invasión de vesícula seminal y las metástasis en los ganglios linfáticos. Estas tablas fueron publicadas por primera vez en el año 1993 (37), y desde entonces han sido revisadas, por él mismo en dos ocasiones, 1997 (40) y 2001 (41), con el fin de actualizarlas y disminuir los errores creados por diferentes sesgos. El empleo de estas tablas es muy sencillo, cuando tengamos un paciente con sospecha de carcinoma de próstata, realizaremos un tacto rectal, una biopsia ecodirigida y PSA, y utilizando las tablas le adjudicaremos una probabilidad en forma de porcentaje (con un intervalo de confianza del 95%) de presentar enfermedad órgano confinada, invasión capsular, invasión de vesículas seminales o adenopatías positivas y según los resultados decidiremos qué pacientes son realmente susceptibles de curación.

Actualmente la mayoría de los pacientes a los que se les diagnostica un cáncer de próstata se encuentran en una categoría de riesgo del 30-70% de tener una enfermedad limitada al órgano. En este grupo de pacientes se está intentando aplicar nuevos factores pronósticos del estadio que permitan clasificarlos de forma más adecuada. En los últimos años están apareciendo nuevas publicaciones de estudios basados en el análisis de la biopsia sextantes con el fin de encontrar características de la misma que con independencia del grado Gleason aporten valor pronóstico (42). En este sentido parece que presentan resultados significativos el porcentaje de tumor dentro de la muestra, número de cilindros positivos y longitud de invasión del cilindro, ya que parece ser que nos daría una idea aproximada del volumen tumoral quirúrgico, que a su vez parece tener valor pronóstico sobre todo en los tumores con volúmenes grandes. Por lo tanto, sugieren que combinando estos valores con el PSA y Gleason se podrían crear nomogramas con menor margen de error, en la predicción de enfermedad organoconfinada; de todas formas habrá que esperar resultados más definitivos.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

ECOGRAFÍA TRANSRECTAL (ETR)

La aplicación de la ecografía en el estudio del cáncer de próstata ha disminuido por la confusión existente acerca de su rentabilidad diagnóstica real. La biopsia ecodirigida ha logrado una amplia aceptación, pero las otras aplicaciones continúan siendo controvertidas. La forma más común de presentación del cáncer de

TABLA IV
NOMOGRAMAS DE PARTIN PARA EL ESTADIO T1c

PSA	Afectación	Gleason				
		2-4	5-6	3+4	4+3	8-10
0-2,5	Organoconfinado	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extensión extraprostática	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Vesícula seminal +	–	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Ganglios linfáticos +	–	–	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2,6-4,0	Organoconfinado	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extensión extraprostática	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (36-54)
	Vesícula seminal +	–	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Ganglios linfáticos +	–	–	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4,1-6,0	Organoconfinado	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extensión extraprostática	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Vesículas seminales +	–	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Ganglios linfáticos +	–	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6,1-10,0	Organoconfinado	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extensión extraprostática	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Vesículas seminales +	–	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Ganglios linfáticos +	–	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
> 10,0	Organoconfinado	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extensión extraprostática	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Vesículas seminales +	–	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Ganglios linfáticos +	–	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

próstata en la ETR es como una lesión hipoeoica que a veces no es palpable mediante tacto rectal. Pero no todas las lesiones hipoeoicas prostáticas corresponden a una neoplasia, como ocurre en el caso de infartos prostáticos, quistes, etc., por lo que su sensibilidad y especificidad es baja (43).

Se han potenciado los esfuerzos para aumentar la precisión de la estadificación del cáncer prostático, con el objetivo principal de identificar aquellos pacientes con una enfermedad localizada en el órgano. Se ha demostrado que el tacto rectal infraestadía considerablemente la extensión local del cáncer de próstata y no debe ser utilizado aisladamente en el estadiaje local.

Numerosos artículos estiman que la ecografía transrectal presenta una sensibilidad menor del 60% para detectar extensión extracapsular (44,45). Estudios que evaluaron la capacidad de la ETR para identificar la extensión extracapsular comparándola con el estadio patológico final, se observó que la ETR identificó un 46% de casos con extensión periprostática y un 22% con invasión de vesículas seminales, que no habían sido detectadas con el tacto rectal (46,47). Sin embargo, la ETR estadió incorrectamente a más del 40% de los pacientes, obteniéndose una precisión de estadificación global del 58% y un valor predictivo positivo de sólo el 62% (37,46,48). Estos resultados limitan de forma importante esta exploración, si bien el uso con-

junto de la ETR y el TR aumenta la precisión de la estadificación, pero sigue teniendo un pobre poder predictivo. Esto podría explicarse por la incapacidad de la ETR para identificar aquella extensión microscópica o focal por fuera de la cápsula que se encuentra en una cantidad considerable de prostatectomías y a que algunas de las interrupciones capsulares no son debidas a una neoplasia. Hasegawa y cols. (49) demostraron que hasta en un 60% de los pacientes en los que la ETR identificó una interrupción de la interfase, esta era debida a la presencia de tractos fibrosos o neurovasculares en la pieza de prostatectomía. No nos podemos olvidar del alto grado de subjetividad asociada a esta prueba que se traduce en una alta variabilidad de los resultados (50).

La experiencia con la ETR-Doppler color de la próstata ha fracasado en demostrar una ventaja significativa sobre la ETR tradicional en la detección del cáncer de próstata (51,52).

La ecografía transrectal es útil como método de guía de punción de la biopsia prostática, que sí puede mejorar la correcta valoración del estadio clínico. Por ejemplo, puede diagnosticar tumores no palpables o con estadio clínico T1c. También puede aumentar el estadio de una lesión clínica T2a al identificar tumor en la biopsia del lóbulo contralateral. Nos permite biopsiar selectivamente lesiones sospechosas de vesículas seminales o zonas de probable extensión extracapsular.

A pesar de todo los datos disponibles la ETR sigue siendo la prueba de imagen diagnóstica con mejor coste-rentabilidad a la hora de estadiar localmente el cáncer de próstata en aquellos pacientes subsidiarios de un tratamiento con fines curativos (53).

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La resonancia magnética puede detectar lesiones que tengan al menos 5 mm de diámetro, y que se localicen en la mitad posterior de la glándula prostática. Pero la utilidad de esta prueba radiológica no es el diagnóstico del cáncer de próstata sino la estadificación local del mismo, es decir, detectar si existe o no extensión extracapsular de la enfermedad y/o afectación ganglionar.

Actualmente la mayor parte de los estudios se realizan utilizando una antena de pelvis, pero a finales de los 90 se comenzaron a emplear las antenas endorrectales, que se introducen en el recto y quedan colocadas adyacentes a la próstata. Son las que permiten mayor resolución espacial y mejor contraste en la próstata, sin embargo su campo de visión es más limitado, por lo que son poco útiles para la estadificación regional además de ser molestas para el paciente y poder surgir artefactos por movimientos del paciente o de la antena por peristaltismo rectal. Con la utilización de la antena endorrectal en combinación con la antena de pelvis, se obtiene mayor exactitud diagnóstica que con el uso aislado de cualquiera de las dos (45,54).

Como hemos mencionado la utilidad más importante de la RM en el cáncer de próstata es la detección de extensión extracapsular de la enfermedad con una especificidad mayor del 95% y una sensibilidad de alrededor del 38% para la invasión microscópica (55). En cuanto a la capacidad de estadificación global comparándola con la ecografía transrectal, no existen diferencias significativas por lo que no es una prueba de elección para el diagnóstico de extensión local de la enfermedad (46,56).

Otra posible utilidad de la RMN sería la determinación del estadio ganglionar. Al igual que para la TC, el aumento de tamaño del ganglio linfático por encima de 1 cm es criterio diagnóstico de metástasis ganglionar, sin embargo varios estudios han demostrado una sensibilidad muy baja entre el 0-30%. Por lo que el uso de la RMN para el estudio de extensión local de la enfermedad o de la presencia de invasión ganglionar no se utiliza de forma rutinaria dada su baja sensibilidad (57).

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA

La TC no es útil para la detección de la enfermedad intraprostática, se emplea para la evaluación del cáncer de próstata, una vez que se ha hecho el diagnóstico histológico, para valorar el estadio ganglionar. La sensibilidad de la TC para la detección de enfermedad extracapsular es muy baja aunque su especificidad es muy alta; por lo que estaría indicada cuando se sospeche enfermedad avanzada con invasión de órganos vecinos y metástasis ganglionares locales o a distancia (58).

El criterio utilizado para diagnosticar una metástasis ganglionar es el del tamaño mayor de 1 cm que presenta una muy baja sensibilidad. En un estudio realizado con 861 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, a los que se les realizó una TC preoperatorio de forma rutinaria, sólo en 1,5% de los pacientes se identificaron metástasis ganglionares, todos ellos presentaban un PSA > 20 ng/ml y en el resto de pacientes la exploración fue normal. El estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas demostró que sólo 15 pacientes presentaban metástasis ganglionares, de los cuales 13 sólo presentaban enfermedad microscópica (59).

Por lo tanto, la TC o la RM no suelen estar indicadas para la clasificación de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado cuando el valor del PSA es < 20 ng/ml. El riesgo de enfermedad ganglionar suele ser tan bajo cuando el PSA es inferior a este valor que las técnicas de imagen suponen un riesgo mayor de un hallazgo falsamente positivo que de ofrecer una imagen clínica útil. Aunque la identificación de la enfermedad localmente avanzada con la técnicas de imagen es un objetivo válido. Por lo tanto, parece lógico reservar esta exploración a aquellos pacientes con alto riesgo de enfermedad metastásica, como aquellos donde el tacto rectal nos evidencia clara enfermedad localmente avanzada, aquellos con un PSA > 20 ng/ml o patrones histológicos pobremente diferenciados, es decir, una puntuación Gleason ≥ 7 (60).

LINFADENECTOMÍA PÉLVICA

La linfadenectomía es utilizada con finalidad de estadiaje y la mayoría de los urólogos pensamos que la prostatectomía no está indicada si los ganglios son positivos. La linfadenectomía es, por tanto, un método diagnóstico más que terapéutico. Su principal valor es detectar la presencia de pacientes con ganglios positivos en los que la prostatectomía radical sería de escasa utilidad. No es conocido el papel terapéutico de la linfadenectomía combinada con la prostatectomía cuando los ganglios no están afectados. Estudios actuales demuestran que hasta un 5-12% de los varones que presentan cáncer de próstata clínicamente localizado, presentarán metástasis ganglionares o micrometástasis (37,61). Estos datos contrastan con los observados en las series de prostatectomías en la era pre-PSA, donde más del 20% de los pacientes que presentaban enfermedad clínicamente localizada se hallaban metástasis ganglionares (62). Esta disminución de la prevalencia de afectación ganglionar se debe a la detección precoz del cáncer de próstata con el PSA y la biopsia ecodirigida, fenómeno conocido como *migración del estadio* (63).

En el momento actual no disponemos aún de un método diagnóstico no invasivo que informe sobre la presencia de adenopatías en el cáncer de próstata. Por lo tanto, la linfadenectomía pélvica sigue siendo el método más fiable para identificar el grado de afectación ganglionar. La linfadenectomía pélvica se ha realizado de forma rutinaria en el momento de realizar la prostatec-

tomía radical. Esta también puede realizarse por laparoscopia, como método de estadificación previo a la decisión de realizar un tratamiento curativo, aunque la indicación de la misma es controvertida. Se llevará a cabo cuando de su resultado se derive una postura terapéutica y la incidencia esperada de afectación ganglionar en el paciente la justifique.

Los análisis estadísticos indican que el PSA es el único factor pronóstico más fiable de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de próstata (64,65). Con nivel de PSA más bajo (0-3,9 ng/ml), el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos es sólo de un 2%, frente a un riesgo de 47,3% cuando el PSA es superior a 50 ng/ml. Partin y cols. (40) destacan que la combinación entre estadio clínico, PSA y Gleason aumenta la capacidad para predecir la situación ganglionar, convirtiéndose en factores pronósticos que definirán al grupo de pacientes de alto riesgo que serán los que se beneficiarán de este estudio. Por lo tanto, la linfadenectomía pélvica en el mismo acto de la prostatectomía radical o laparoscópica para el cáncer de próstata T1-2 deberemos obviarla si el PSA es < 10 ng/ml o si el PSA es < 20 ng/ml y la escala de Gleason es < 6 (66). Ante la sospecha de afectación ganglionar en las pruebas de imagen, valores de PSA previos a la biopsia > 20 ng/ml, Gleason > 7 y tumores en estadio ≥ T2b será indicación relativa la realización de linfadenectomía de estadíaje.

BIOPSIA DE VESÍCULAS SEMINALES

Durante mucho tiempo, se ha intentado esclarecer por qué los pacientes con invasión tumoral de las vesículas seminales presentaban peor pronóstico. Parece que el pronóstico de la infiltración seminal pueda equipararse en líneas generales al de la infiltración linfática. Por lo que hay autores (67-69) que tiene en cuenta la importancia pronóstica que tiene el conocimiento de la invasión de las vesículas seminales para poder plantear un tratamiento de intención curativa o paliativa, permitiendo una mejor selección de los pacientes subsidiarios de cirugía para que tengan una mayor probabilidad de beneficio terapéutico.

Los medios diagnósticos por imagen son muy limitados, para el diagnóstico de la invasión seminal de forma preoperatorio, particularmente si esta es microscópica. La ecografía transrectal ha demostrado ser uno de los métodos en establecer un diagnóstico de sospecha, siendo la biopsia de vesículas seminales el único medio existente actualmente para confirmar esta sospecha. Dicha infiltración está en relación con el estadio clínico, el grado de diferenciación celular, el PSA, el volumen u localización tumoral (70).

Actualmente la indicación para la realización de biopsia de vesículas seminales está justificada en los siguientes casos (69):

- Estadio clínico T3 o superior (independiente de PSA o Gleason).
- Estadios clínicos inferiores a T3 cuando tentan PSA > 20 ng/ml y/o Gleason > 7.

GAMMAGRAFÍA ÓSEA

El lugar de afectación metastásica más frecuente para este tumor es el hueso, fundamentalmente el esqueleto axial. La gammagrafía ósea, es la prueba de imagen más sensible y útil para detectar metástasis óseas. El número de falsos negativos de esta técnica es menor al 1%, y presenta una sensibilidad cercana al 100% en comparación con otras técnicas, como la radiografía convencional (68%) o la determinación de fosfatasa alcalina (58-77%) y ácida (50-60%) (71).

Aunque no debemos olvidar que una gammagrafía ósea positiva no es específica de lesión metastásica, por lo que a veces en caso de duda, recurriremos a la radiografía convencional que puede ponernos en evidencia otro tipo de patología ósea, como una alteración degenerativa; a la determinación de la fosfatasa alcalina total y su isoenzima ósea y como último recurriremos a la realización de biopsia ósea de gran utilidad para realizar el diagnóstico diferencial.

Como se ha visto reflejado en las anteriores pruebas diagnósticas, recientes publicaciones nos indican que pueden evitarse exploraciones si tenemos presente otros parámetros como el PSA. Se ha visto que la probabilidad de una gammagrafía ósea positiva es muy baja en pacientes con PSA < 10 ng/ml y ausencia de dolor óseo. Un estudio realizado en pacientes afectos de cáncer de próstata con PSA < 20 sólo hubo evidencia de metástasis ósea en uno de ellos (VPN 99,7%) y ningún paciente con PSA < 10 tuvo afectación ósea (VPN 100%). Por lo tanto la realización de una gammagrafía ósea a todos los pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata, no parece tener mucho fundamento. Por lo que pensamos que no es preciso el uso habitual de una gammagrafía ósea para clasificar en estadios a los hombres asintomáticos con cáncer de próstata clínicamente localizado cuando su valor de PSA es < 20ng/ml. Por lo tanto la tendremos en cuenta en pacientes que presenten tumores de alto grado, enfermedad localmente avanzada o síntomas sugestivos de metástasis, como dolor óseo, pérdida de peso, etc. (72).

PET FDG (TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES)

La utilización de la PET con FDG en oncología se basa en la diferente utilización de glucosa en los tejidos malignos y benignos. Los tejidos tumorales muestran mayor avidéz por la glucosa (o mayor metabolismo de la misma), apareciendo en la imagen con mayor densidad de contraste que los tejidos normales. Estos cambios en la fisiología se presentan de forma más precoz que los cambios anatómicos, por la que la PET-FDG permite detectar las alteraciones bioquímicas y fisiológicas ocasionadas por procesos tumorales cuando aún no se evidencian alteraciones con otras técnicas de diagnóstico por imagen. La PET ha sido poco utilizada en tumores urológicos, ya que la eliminación urinaria de la FDG puede dificultar la visualización de estos tumores. Actualmente la experiencia del PET en los tumores urológicos es muy limitada y su aplicación clínica está controvertida.

La aportación de la PET FDG a la estadificación del cáncer de próstata es limitada, hay estudios que describen resultados prometedores para la detección de metástasis linfáticas u óseas. Por lo que esta prueba podría servirnos como herramienta diagnóstica en la estadificación de los ganglios linfáticos pélvicos, aunque es poco probable la detección de lesiones microscópicas (73). Sanz y cols. (74) sugieren que esta prueba podría detectar lesiones metastásicas en hueso en un estadio más precoz, cuando sólo está afectada la médula

la ósea, y antes de que se produzca una reacción importante en el hueso.

CORRESPONDENCIA:

M. P. Mazuecos López
Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Dr. Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid
e-mail: mapimaz@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Jensen MO, Esteve J, Meller H, Renard H. Cancer in the European Community and its members states. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1167-256.
- Hass GP, Montie JE, Pontes JE. Estado actual en EE.UU. del screening del cáncer de próstata. *Eur Urol* (edición española) 1994; 2: 81-92.
- Herranz Amo F. El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. Astra Zeneca.
- Potosky AL, Millar BA, Albersten PC, et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 548-52.
- Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907.
- Goldstein NS, Bejín LR, Grody WW, et al. Minimal or no cancer in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1002.
- Collins MM, Ransohoff DR, Barry MJ. Early detection of prostate cancer. Serendipity strikes again. *JAMA* 1997; 278: 1516-9.
- Whitmore WF. The natural history of prostatic cancer. *Cancer* 1973; 32:1104.
- Jewett HJ. The present status of radical prostatectomy of stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Amer* 1975; 2: 105.
- Schroeder FH, et al. The TNM Vlassification of prostatic cancer. *Prostate* 1992; 13 (Supl. 4): 129-39.
- Flemming ID, Cooper JS, Hemson DE, et al (eds). American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 5th ed. Philadelphia: JP Lippincott, 1997. p. 219-22.
- International Union Against Cancer Union Internationale Contre le Cancer. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner GX, Wittekind CH. TNM Atlas. Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumors, 1997. p. 263.
- Turner RD, Belt EA. A study of 229 consecutive cases of total perineal prostatectomy for cancer of the prostate. *J Urol* 1957; 77: 62.
- Byar DP, Mostofi FK. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Prognostic evaluation of certain pathological features in 20 (radical prostatectomies examined by step-section technique). *Cancer* 1972; 30: 5.
- Walsh PC, Jewett HJ. Radical Surgery for prostatic cancer. *Cancer Supl.* 1980; 45: 1906.
- Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110.
- Catalona Wj, Richi Jp, Ahmann FR, et al. Combination of digital rectal examination and serum prostatic specific antigen in the early detection of prostate cancer results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-90.
- Quiñones GR, et al. Will prostatic acid phosphatase determination by RIA increase the diagnosis of early prostatic cancer. *J Urol* 1981; 125: 361.
- Bahnsen RR, Catalona WJ: Adverse implications of acid phosphatase levels in the upper range of normal. *J Urol* 1987; 137: 427.
- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: A decade of discovery-what we have learned and where we are going? *J Urol* 1999; 162: 293.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909.
- Noldus J, Graefen M, Huland E, et al. The value of the ratio of free-to-total prostate specific antigen for staging purposes in previously untreated prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 2004.
- Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452.
- Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, et al. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol* 1999; 161: 1192.
- Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747.
- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: Means of distinguishing benign prostatic hyper trophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815.
- Benson MC, Olsson MD. Prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994; 74: 1667-73.
- Parker CC, Gospodarowich M y Warde P. ¿Influye la edad en la conducta del cáncer de próstata localizado? *BJU Internacional* 2001; 87: 627-37.
- Carter HB, Partin AW, Luderer A, et al. Percentage of free prostate specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997; 49: 379.
- Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, et al. Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 1999; 162: 1346.
- Gleason DF, the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M (ed): *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977, p. 171-97.
- Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al. The role of tranrectal ultrasound guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urol* 1995; 46: 205-12.
- Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; 71: 3582.

34. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto C, et al. Biological determinant of cancer progression of men with prostate cancer. *JAMA* 1999; 281: 1395.
35. Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, Steiner MS, Epstein JL. Prognosis factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 12: 2254-63.
36. Kleer E, Oesterling JE. Prostate-specific antigen and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 675.
37. Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110-4.
38. Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol* 1994; 151: 1315.
39. Blute ML, Bersthal EL, Partin AW, et al. Validation of Partin Tables for predefining pathological stage of clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2000; 165: 1591-5.
40. Partin AW, Kattan NW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-51.
41. Partin AW, Mangold LD, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-8.
42. Ravery V, Chastand C, Toublanc M, et al. El porcentaje de cáncer en los cilindros de biopsia predice adecuadamente la extensión extracapsular y la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical en el cáncer de próstata T1-T2. *European Urology* 2001; 8 (1): 51-9.
43. Espuela R, et al. Ecografía transrectal de próstata: evaluación actual *Arch Esp Urol* 1990; 4 (Supl. I): 65.
44. Santucci RA, Brawer MK. Correlation of prostate-specific antigen and ultrasonography in the evaluation of patients with carcinoma of the prostate. *Semin Urol* 1994; 12: 252-64.
45. Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 59-85.
46. Vapnek JM, Hricak H, Shinohara J, et al. Staging accuracy of magnetic resonance imaging versus transrectal ultrasound in stages A and B prostatic cancer. *Urologia Internationalis* 1994; 53: 191.
47. Perroti M, Fair WR. Estadificación del cáncer de próstata en el paciente con diagnóstico reciente. *AUA Update series lesson* 1998; 30: 63.
48. Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Verdú Tartajo F, et al. Eficacia de la ecografía transrectal en el estadiaje local del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 1997; 21: 590.
49. Hasegawa Y, Sakamoto N. Correlation between ultrasonic appearance and histology of periprostatic tissue. *Eur Urol* 1993; 24: 66.
50. Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol* 1993; 24: 220.
51. Kelly IM, Lees WR, Rickards D. Prostate cancer and the role of color Doppler US. *Radiology* 1993; 189: 153.
52. Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, et al. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology* 2001; 220: 757.
53. Mayayo Dehesa T, Rodríguez Patrón R, Jiménez Cidre M, et al. Ecografía y biopsia ecodirigida en el cáncer de próstata. *Urol Integr Invest* 1998; 3: 186.
54. Hricak H, et al. Carcinoma of the prostatic gland: MR imaging with pelvic phase-array coils versus integrated endorectal-pelvic phase-array coils. *Radiology* 1994; 193: 703-9.
55. Yu KK, et al. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phase-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology* 1997; 202: 697-702.
56. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 621-6.
57. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, et al. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 993.
58. Lee J, Wilms A, Semelka R. Pelvis. En: Lee J, Stanley R, Sagel S, Heiken J. *Computed body tomography with MRI correlation*. 3ª ed. Madrid, 1999. p. 1209-74.
59. Levran Z, González JA, Diokno AC, et al. Are computed tomography, bone scan and pelvis lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br J Urol* 1995; 75: 778-81.
60. Ballentine Carter H, Partin Alan W. *Diagnosis and Staging of Prostate Cancer*. En *Campbell's Urology* ed 8ª. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2002.
61. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. PSA following anatomical radical retropubic prostatectomy: Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395.
62. Donohue RE, Mani JH, Whitesel JA, et al. Pelvic lymph node dissection: Guide to patient management in clinically localized adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1982; 20: 559.
63. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update, 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358.
64. Salomon L, Hoznek A, Lefrère-Belda MA, et al. La no realización de linfadenectomía pélvica no afecta al resultado de la prostatectomía radical perineal en pacientes seleccionados. *Eur Urol* 2001; Vol. 2: 122-6.
65. Wolf JS, Anduole GL. Selección de pacientes para una CT y práctica de linfadenectomía previa a una prostatectomía radical. *AUA* 1999; Vol. 3: 25-31.
66. Thompson I, Carroll P, Coley C, Sweat G, et al. Pautas de buena práctica clínica para el psa de la American Urological Association. *AUA* 2001; Vol. 3: 97-104.
67. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Invasion of the seminal vesicles by prostatic cancer. Detection with transrectal sonography. *AJR* 1990; 155 (4): 811-5.
68. Vallancien G, et al. Seminal vesicle biopsies in the preoperative staging of prostatic cancer. *Eur Urol* 1991; 19: 196.
69. Allepuz C, Bosque A, Rioja C, Rioja LA. Utilidad de la biopsia de vesículas seminales en el cáncer de próstata en *Tratado de Oncología Urológica*, Volumen II. Ed Saned, 2003. p. 803-8.
70. Allepuz CA, Sanz JL, Gil MJ, Plaza M, Rioja LA. Seminal Vesicle Biopsy in prostate Cancer staging. *J Urol* 1995, 154 (4): 1407-11.
71. Gerber G, Chodak GW. Assessment of value of routine bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1991; 37: 418.
72. Chybowski FM, Sèller JL, Bergstralh EJ, et al. Predicting radio-nuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancers. Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991; 145: 313-8.
73. González Maté A, Delgado Bolton RC, Cabrera Martín MN, Carreras Delgado JL. *Medicina Nuclear en los tumores urológicos en tratado de Oncología urológica* Vol I. Ed. Saned, 2003. p. 145-57.
74. Sanz G, Robles JE, Jiménez M, Arocena J, Sánchez D, Rodríguez-Rubio, et al. Positron emission tomography with 18 fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer *BJU International* 1999; 84: 1028-31.