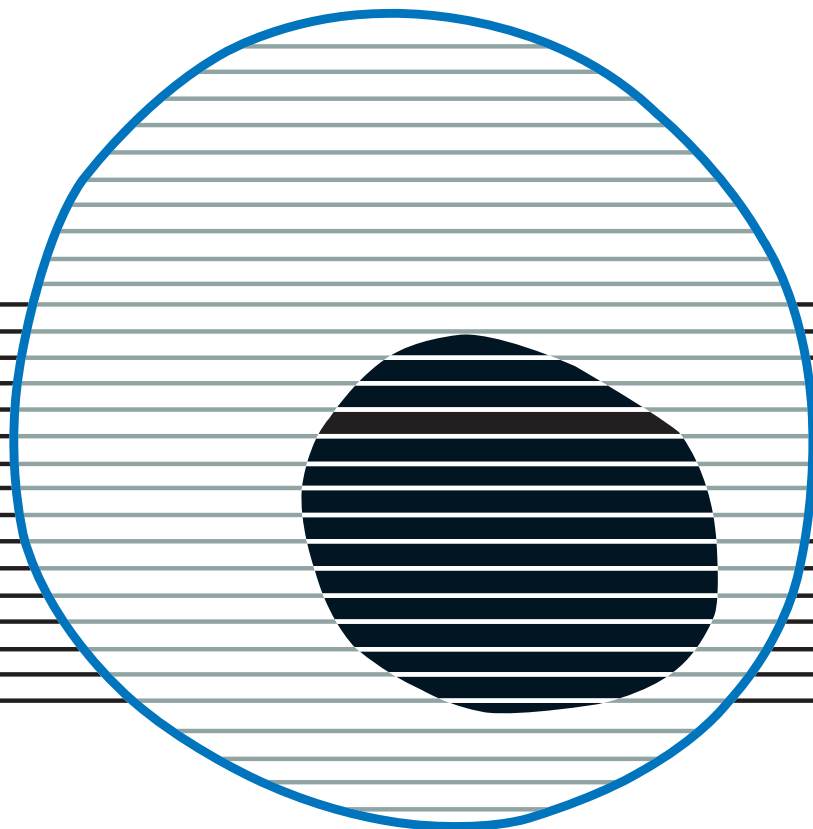


revisiones en

# CÁNCER

CÁNCER DE PRÓSTATA (I)

VOL. 37. NÚM. 5, 2023



revisiones en

---

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2023. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 64,00 € - Médicos Especialistas 95,00 € - Organismos y Empresas 152,00 €  
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: [suscripc@grupoaran.com](mailto:suscripc@grupoaran.com)

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

---

# CÁNCER

---

## Sumario

---

Vol. 37

Núm. 5

<b>PET y radionúclidos en cáncer de próstata</b> <i>M. N. Cabrera Martín, R. M. Couto Caro, P. Romero Fernández</i>	215
<b>Biomarcadores en cáncer de próstata</b> <i>X. Filella Plà</i>	227
<b>Principios de la cirugía del cáncer de próstata</b> <i>M. I. Galante Roma, E. Redondo González, J. Moreno Sierra</i>	238
<b>Papel de la cirugía para el cáncer de próstata oligometastásico</b> <i>M. Álvarez-Maestro</i>	247
<b>Radioterapia en cáncer de próstata</b> <i>M. A. Gómez-Aparicio</i>	254
<b>Quimioterapia adyuvante en cáncer de próstata de alto riesgo</b> <i>M. Sierra Boada, E. Gallardo Díaz</i>	264

revisiones en

---

# CÁNCER

---

## Summary

---

Vol. 37

No. 5

PET and radionuclides in prostate cancer <i>M. N. Cabrera Martín, R. M. Couto Caro, P. Romero Fernández</i>	215
Prostate cancer biomarkers <i>X. Filella Plà</i>	227
Principles of prostate cancer surgery <i>M. I. Galante Roma, E. Redondo González, J. Moreno Sierra</i>	238
Cytoreductive surgery in patients with oligometastatic prostate cancer <i>M. Álvarez-Maestro</i>	247
Radiotherapy in prostatic cancer <i>M. A. Gómez-Aparicio</i>	254
Adjuvant chemotherapy in high-risk prostate cancer <i>M. Sierra Boada, E. Gallardo Díaz</i>	264

# PET y radionúclidos en cáncer de próstata

María Nieves Cabrera Martín<sup>1</sup>, Rosa María Couto Caro<sup>1</sup>, Patricia Romero Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Departamento de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

## Palabras clave:

Cáncer de próstata.  
Radioisótopos. PET-TC. Estadificación.  
Recidiva bioquímica.  
<sup>18</sup>F-fluorocolina.  
PSMA.

## Resumen

En la actualidad se dispone de múltiples radiotrazadores PET con utilidad en la estadificación en el cáncer de próstata. La PET-TC con colina resulta útil en la estadificación ganglionar en pacientes de alto riesgo y en la detección de recidivas bioquímicas en pacientes con elevación del PSA y estudio de extensión con TC y gammagrafía ósea negativa. No obstante, los radiofármacos más prometedores en el cáncer de próstata son sin duda los trazadores PSMA, que se encuentran sobreexpresados en la mayoría de los tumores prostáticos, especialmente en tumores de alto grado, en metástasis, en los tumores resistentes a la castración y en la neovascularización tumoral.

El PSMA ha mostrado que tiene un enorme potencial no solo como agente diagnóstico cuando se une a <sup>68</sup>Ga/<sup>18</sup>F, sino también por la posibilidad de tratamiento cuando se une a <sup>177</sup>Lu.

## Keywords:

Prostate cancer.  
Radioisotopes.  
PET-CT. Staging.  
Biochemical relapse.  
<sup>18</sup>F-Fluorocholine.  
PSMA.

## Abstract

Currently there are multiple PET radiotracers capable of staging prostate cancer, but not all of them are available for clinical use. PET-CT choline is useful in lymph node staging in high risk patients and in detection of biochemical recurrence in patients with elevated PSA levels, with negative extension study (CT and bone scintigraphy). However, the most promising radiopharmaceuticals in prostate cancer are undoubtedly the PSMA tracers, which are overexpressed in most prostate tumors, especially in high-grade tumors, metastases, castration-resistant tumors and in tumor neovascularization. PSMA has been shown to have enormous potential not only as a diagnostic agent when it binds to <sup>68</sup>Ga/<sup>18</sup>F, but also because of the possibility of treatment when it binds to <sup>177</sup>Lu.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Cabrera Martín MN, Couto Caro RM, Romero Fernández P. PET y radionúclidos en cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(5):215-226

DOI: 10.20960/revcancer.00053

## Correspondencia:

María Nieves Cabrera Martín. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martín Lagos s/n. 28040 Madrid  
e-mail: mncabreram@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata se encuentra entre los cánceres más prevalentes en todo el mundo, y es la tercera causa de mortalidad asociada al cáncer entre los varones (1). Se trata de un tumor con un comportamiento biológico variable, desde tumores intraprostáticos indolentes, clínicamente silentes, a tumores locales con afectación ganglionar regional o neoplasias agresivas, con rápida diseminación ósea metastásica (2). A pesar del éxito de los tratamientos de primera línea, la recidiva del cáncer de próstata es relativamente frecuente, y entre el 27 % y el 53 % de todos los pacientes sometidos a prostatectomía radical o radioterapia con intención radical desarrollan un aumento del nivel del PSA o recidiva bioquímica (3).

En los pacientes con enfermedad localizada tratados con intención curativa mediante prostatectomía radical, la recidiva bioquímica se define por dos elevaciones consecutivas en el valor del antígeno prostático específico (PSA) superiores a 0,2 ng/ml, y en pacientes tratados con radioterapia, por un aumento superior a 2 ng/ml respecto al valor nadir del PSA (4). Las técnicas de diagnóstico por imagen desempeñan un papel importante en la evaluación de pacientes con cáncer de próstata, no solo en el estudio de extensión inicial, sino también en la detección de recidiva de la enfermedad y en la valoración de la respuesta al tratamiento, y su verdadero valor radica en si sus resultados conllevan un cambio en la actitud terapéutica del paciente.

Los grandes avances que se han experimentado en los últimos años en las técnicas de imagen y biopsia han cambiado los escenarios de estadificación, afectando profundamente a la toma de decisiones clínicas, y permiten un tratamiento personalizado, desde protocolos de vigilancia activa hasta terapias más agresivas en tumores avanzados. La meta de la medicina de precisión es pasar de una estrategia única para todos a una terapia personalizada o traje a medida para cada paciente.

La tomografía por emisión de positrones (PET)-tomografía computarizada (TC) es una técnica multimodalidad que proporciona una información diagnóstica de gran relevancia en el cáncer de próstata.

La PET utiliza radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones para visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro:  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ , aunque el corto periodo de semidesintegración de los tres primeros, de 2, 10 y 20 minutos, respectivamente, hace que el más empleado sea el  $^{18}\text{F}$ , cuyo periodo de semidesintegración de 110 minutos permite que sea transportado desde ciclotrones lejanos al equipo.

La PET-TC ofrece diferentes alternativas en el diagnóstico o recidiva del cáncer de próstata en función del radiotrazador utilizado.

## TIPOS DE RADIOTRAZADORES PET-TC PARA EL DIAGNÓSTICO

### 18-flúor-2-fluoro-2-desoxi-d-glucosa (FDG)

Es el trazador más comúnmente utilizado para la PET. La acumulación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en los tumores malignos se basa en el incremento del metabolismo de la glucosa y en el aumento del número de proteínas transportadoras de glucosa en las membranas de las células tumorales. La FDG sigue la misma vía metabólica de la glucosa y es fosforilada por la hexoquinasa en presencia de la glucosa-6-fosfatasa, convirtiéndola en  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato, pero a partir de este punto no continúa esta vía y se acumula intracelularmente, con mayor concentración en las células tumorales. Esta diferencia de concentraciones, dada por el mayor consumo de glucosa y menor cantidad de glucosa 6-fosfatasa en los tejidos tumorales, es la base del diagnóstico. La FDG se distribuye de forma fisiológica en el cerebro, en las glándulas parótidas y submaxilares, en el anillo de Waldeyer, en el miocardio, en el mediastino, en hígado y bazo y en la médula ósea y muestra eliminación fisiológica a través del intestino, de los uréteres y de la vejiga.

La aplicación clínica de la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG ha mostrado una eficacia limitada, tanto en la detección del tumor prostático como en la detección de metástasis (5,6).

Su escasa sensibilidad en el cáncer de próstata se debe a la escasa avidéz por la  $^{18}\text{F}$ -FDG, que se ha atribuido a la alta incidencia de tumores prostáticos bien diferenciados, con un metabolismo más lento y una menor expresión de las proteínas transportadoras de glucosa y una similitud en la dinámica del radiotrazador entre tumores e hipertrofias prostáticas benignas que no permite diferenciar ambas entidades.

Por otra parte, la excreción de la  $^{18}\text{F}$ -FDG se realiza por vía urinaria. Se aprecia actividad en los uréteres y en la vejiga que puede enmascarar la presencia de enfermedad ganglionar o alteraciones en la próstata y en los tejidos adyacentes (por ejemplo, las vesículas seminales).

Sin embargo, la captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG parece mostrar buena correlación con el grado de diferenciación del tumor. Presenta una elevada captación en los tumores muy agresivos poco diferenciados y puede resultar de utilidad en la evaluación de respuesta al tratamiento hormonal o quimioterápico en pacientes con enfermedad metastásica de cáncer de próstata (7).

## Análogos de la colina

La colina es una amina cuaternaria involucrada en una gran variedad de procesos y sistemas del organismo. Suele acumularse en algunos tumores debido a la disregulación de la enzima colina cinasa, que provoca un aumento de la incorporación y un atrapamiento de colina en la membrana de las células tumorales en forma de fosfatidilcolina, un fosfolípido necesario para la síntesis de la membrana celular (8).

Las células del cáncer de próstata tienen una actividad incrementada de la colina cinasa y niveles elevados de fosforilcolina, que es atrapada en el interior de las células y transformada en fosfatidilcolina (9).

Von Eyben y cols., en su metaanálisis de 2013, demuestran que la precisión diagnóstica de la PET-TC empleando estos análogos ( $^{18}\text{F}$ -colina o  $^{11}\text{C}$ -colina) es mucho mayor que la que ofrece la PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

### $^{11}\text{C}$ -colina

Basándose en estas observaciones, Hara y cols. introdujeron en 1997 el uso de la  $^{11}\text{C}$ -colina para el estudio de la enfermedad tumoral, incluido el carcinoma prostático (11,12). La  $^{11}\text{C}$ -colina se elimina rápidamente de la sangre y, debido a su baja excreción urinaria, presenta importantes ventajas en las neoplasias urológicas.

En el cáncer de próstata se ha demostrado que es claramente superior a la  $^{18}\text{F}$ -FDG, tanto en la valoración del tumor primario como en la detección de recidiva local o metastásica (13), aunque la captación de  $^{11}\text{C}$ -colina puede verse afectada por la quimioterapia y el tratamiento antiandrogénico (14).

El aclaramiento sanguíneo es muy rápido y la principal cantidad del trazador permanece atrapada en el interior de las células, lo que permite adquirir imágenes a los 3-5 minutos de la inyección y proporciona imágenes de buena calidad.

La principal desventaja de la  $^{11}\text{C}$ -colina es su periodo de semidesintegración corto (20 minutos), por lo que se requiere la presencia de un ciclotrón cercano que permita realizar estos estudios (15).

### $^{18}\text{F}$ -colina

La  $^{18}\text{F}$ -colina se desarrolló como alternativa a la  $^{11}\text{C}$ -colina para evitar el inconveniente del corto periodo de semidesintegración del  $^{11}\text{C}$  y aumentar las posibilidades de distribución (16).

La  $^{18}\text{F}$ -colina refleja de un modo muy exacto la captación fisiológica y el almacenamiento de la colina en tejidos normales y en neoplasias prostáticas; sin embargo, la captación no es específica de células neoplásicas y procesos inflamatorios prostáticos o extraprostáticos pueden presentar avidez por  $^{18}\text{F}$ -colina y constituir falsos positivos (17,18).

El conocimiento preciso de la biodistribución de la  $^{18}\text{F}$ -colina es fundamental en la interpretación correcta de la exploración en pacientes con cáncer de próstata: captación más intensa en el hígado y en el páncreas, moderada/alta en el bazo y en las glándulas salivales y lacrimales y menos intensa en la médula ósea y el intestino, con gran variabilidad entre los pacientes (19). En el parénquima cerebral la captación es excepcional, salvo en los plexos coroideos y en la glándula pituitaria.

La distribución y la concentración de este radiofármaco en tejidos sanos y patológicos se produce de manera inmediata a la inyección; resulta ventajosa en el estudio de lesiones en relación con el sistema excretor (próstata, uroepitelio, etc.), ya que la captación es previa a la excreción urinaria del radiofármaco.

Contrariamente a la  $^{11}\text{C}$ -colina, que tiene una excreción urinaria mínima, la  $^{18}\text{F}$ -colina presenta una ligera excreción tras 3-5 minutos de su administración, lo que supone una desventaja importante en el estudio prostático, ya que puede complicar la interpretación de la zona pélvica. Para salvar estas dificultades pueden realizarse protocolos tardíos o administración de diuréticos.

## Acetatos

La captación de  $^{11}\text{C}$ -acetato está relacionada con la síntesis de los lípidos, reflejando el incremento de la síntesis lipídica durante el crecimiento de las células tumorales (20).

En el cáncer de próstata se ha demostrado que existe un aumento de la síntesis de ácidos grasos (21). El  $^{11}\text{C}$ -acetato ha mostrado una mayor sensibilidad que la  $^{18}\text{F}$ -FDG en la detección de recidiva bioquímica del cáncer de próstata, pero con baja especificidad, mostrando también captación en el tejido normal o en las hipertrofias prostáticas benignas (22).

## Metionina

La captación de la  $^{11}\text{C}$ -metionina está relacionada con el incremento de los transportadores de los aminoácidos y la síntesis proteica por las células tumorales. Está demostrado que muestra una mayor tasa de detección en comparación con la  $^{18}\text{F}$ -FDG (23).

## Fluordihidrotestosterona (FDHT)

La captación de la  $^{18}\text{F}$ -FDHT se basa en el incremento de la expresión del receptor de andrógenos por las células del cáncer de próstata. Sin embargo, la expresión del receptor de andrógenos es similar en cáncer de próstata que en los sujetos sanos, por lo que la  $^{18}\text{F}$ -FDHT resulta mejor como herramienta de monitorización terapéutica que de diagnóstico primario.

## Fluoruro

El papel del  $^{18}\text{F}$ -fluoruro es el estudio del metabolismo óseo, y más concretamente, de la actividad osteoblástica. El  $^{18}\text{F}$ -fluoruro difunde desde los capilares del hueso al líquido extracelular y posteriormente se intercambia por los grupos hidroxilo en los cristales de hidroxiapatita para la formación de fluoroapatita. A pesar de que permite obtener estudios de alta calidad, el elevado coste de la PET con este radiotrazador impide su aplicación clínica en lugar de los rastreos óseos convencionales (2).

## FACBC

El ácido anti-1-amino-3- $^{18}\text{F}$ -fluorociclobutano-1-carboxílico es un análogo del aminoácido L-leucina que ha mostrado un incremento de captación *in vitro* en células tumorales prostáticas. Presenta escasa excreción urinaria en comparación con otros radiofármacos PET, lo que podría convertirlo en un agente en la detección de tumor primario, recidiva local y enfermedad ganglionar pélvica (24).

## Bombesina/péptido liberador de gastrina

El péptido liberador de gastrina (GRP), análogo de la bombesina, es un neuropéptido de 10 aminoácidos con múltiples funciones fisiológicas.

Existe una baja expresión de receptores de GRP en la próstata normal en comparación con la expresión, incrementada en un 45-100 % en las células tumorales prostáticas (25). Se ha marcado con  $^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  y  $^{68}\text{Ga}$  para el diagnóstico por imagen PET-TC y con  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{90}\text{Y}$  con fines terapéuticos (26).

## Antígeno de membrana específico prostático (PSMA)

Actualmente los radiofármacos estrella en el cáncer de próstata son sin duda los trazadores PSMA.

El PSMA es una glicoproteína transmembrana de tipo II con 750 aminoácidos que se expresa en tejidos sanos y en epitelio prostático normal y que se encuentra sobreexpresada en la mayoría de los tumores prostáticos, especialmente en tumores de alto grado, metástasis, tumores resistentes a la castración y en la neovascularización tumoral.

El PSMA tiene un enorme potencial no solo como agente diagnóstico cuando se une a  $^{68}\text{Ga}$  o  $^{18}\text{F}$ , sino también por la posibilidad de tratamiento cuando se une a  $^{177}\text{Lu}$ .

Se encuentran disponibles en la actualidad múltiples trazadores PSMA, de los cuales el  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 y los trazadores fluorados  $^{18}\text{F}$ -pifufolastat y  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 cuentan con la aprobación de la EMA y de la FDA en el momento actual. En cuanto a su biodistribución, todos muestran fijación fisiológica en las glándulas lacrimales, el hígado, el bazo y eliminación urinaria, con una mayor excreción hepatobiliar del  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 (27). En cuanto a las posibles ventajas de los trazadores fluorados, habría que destacar la mayor disponibilidad con producción en ciclotrones, que permiten el transporte a distancia, una mejor resolución espacial por la energía relativamente baja del positrón (menor rango) del  $^{18}\text{F}$ , con una mayor probabilidad de detección de lesiones sutiles, mejor resolución de contraste y menor ruido (28,29). Decía la Dra. Oprea-Lager en el congreso EANM 2023 que los médicos nucleares somos cambiadores del juego en el cáncer de próstata, dado que los trazadores PSMA permiten mejoras en el manejo de la enfermedad, una colaboración estrecha con los clínicos y diseño óptimo de ensayos con realización de estudios relevantes, y se ha conseguido un beneficio en la supervivencia de los pacientes (30).

Actualmente hay evidencia científica que apoya el uso de trazadores PSMA en prácticamente todos los escenarios del cáncer de próstata:

1. Diagnóstico y guía de biopsia.
2. Vigilancia activa.
3. Estadificación inicial (miTNM).
4. Recidiva bioquímica.
5. Monitorización de terapia (mCRPC).
6. Manejo del CRPC.
7. Selección de candidatas a  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA.

## Diagnóstico y guía de biopsia

Aún no se ha establecido el papel definitivo de la PET-TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina o trazadores PSMA en el diagnóstico inicial del cáncer de próstata; de hecho, diferentes estudios han demostrado que la PET-TC con fluorocolina no es capaz de diferenciar entre cáncer de próstata y tejido prostático normal o entre hipertrofia prostática benigna y neoplasia intraepitelial de alto grado. Presenta una elevada



incidencia de resultados falsos positivos (31,32). Los valores de sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica obtenidos de dos estudios en que se comparaba la PET-TC con  $^{11}\text{C}$ -colina y el análisis histológico sextante tras prostatectomía radical son bajos (66-72 %, 81-43 % y 71-60 %, respectivamente), lo que sugiere que la  $^{11}\text{C}$ -colina no es un radiotrazador adecuado para el diagnóstico inicial y la estadificación local del cáncer de próstata (33,34). La elevada tasa de resultados falsos negativos podría estar relacionada con el pequeño tamaño de las lesiones y la escasa captación de las lesiones malignas. Además, el cáncer de próstata es con frecuencia multifocal, con lesiones muy pequeñas, si bien los equipos PET-TC de última generación están salvando estas limitaciones al tener muy buena resolución.

Sin embargo, ya tenemos evidencia del incremento de la sensibilidad, de la especificidad y de los valores predictivos positivo y negativo cuando se combinan la RM multiparamétrica (mpRM) y el PET-TC PSMA. El PRIMARY score, que combina el patrón intraprostático de captación con la intensidad de captación PSMA en la lesión primaria prostática, permite optimizar el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo (35), y es posible que en un futuro próximo sea una herramienta de guía de biopsia.

### Vigilancia activa

En el congreso anual de 2023 de la Asociación Europea de Urología (EAU), celebrado en Milán, tuvo lugar una sesión plenaria sobre el manejo correcto de los pacientes con cáncer de próstata en la detección precoz y la vigilancia activa. La Dra. Renu Eapen defendió el papel de la PET-TC PSMA en la evaluación local de la próstata.

El ensayo PRIMARY consistió en un ensayo prospectivo multicéntrico de imagen que incluyó a un grupo de pacientes con sospecha de cáncer de próstata, sin biopsia previa y una mpRM reciente (< 6 meses) en los que estaba prevista la realización de una biopsia.

La combinación de mpRM y PET-TC PSMA incrementó la sensibilidad de detección a la mpRM sola (97 % frente al 83 %), así como en VPN (91 % frente al 72 %), con discreto descenso de la especificidad (40 % frente al 53 %). La combinación de ambas técnicas redujo la tasa de falsos negativos del 17 % al 3,1 %.

Se ha encontrado evidencia de que una RM positiva (PI-RADS 4-5) con PET-TC PSMA positivo SUV > 9 o cualquier PIRADS (2-5) con PET-TC PSMA positivo SUV > 12 alcanzan un VPP del 100 % en la detección de cáncer de próstata (36).

### Estadificación inicial

Cuando se diagnostica un cáncer prostático, es fundamental una adecuada estadificación para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. Para la estadificación local es importante la diferenciación entre tumor intracapsular (T1 y T2) y extracapsular (T3-T4). Con los datos publicados hasta el momento, la PET-TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -colina y  $^{11}\text{C}$ -acetato no es la técnica de elección para la estadificación local del cáncer de próstata.

El conocimiento de la afectación ganglionar y de la metástasis a distancia es crucial para la planificación del tratamiento. Actualmente, la linfadenectomía pélvica es el tratamiento estándar para determinar la afectación ganglionar.

La PET-TC con colina resulta útil en la estadificación ganglionar en pacientes de medio-alto riesgo según la clasificación de D'Amico. La mayoría de estudios analizados encuentran una alta especificidad pero una baja sensibilidad entre sus resultados, por lo que un estudio negativo no permite evitar la linfadenectomía. Beheshti y cols. realizaron un estudio prospectivo con  $^{18}\text{F}$ -colina para la estadificación preoperatoria de pacientes con cáncer de próstata con riesgo intermedio o alto de enfermedad extracapsular. Concluyeron que esta técnica es de gran utilidad para excluir enfermedad a distancia en el grupo de pacientes de alto riesgo; cambia la actitud terapéutica en un 20 % de los casos (37).

Las guías de la NCCN recomiendan la realización de PET-colina en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo con alta probabilidad de metástasis (T  $\geq$  T3a, Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml).

El rendimiento de la PET  $^{18}\text{F}$ -colina para la detección de metástasis óseas es claramente superior al de la gammagrafía ósea, al evidenciar infiltración medular de forma precoz.

La combinación de PET-PSMA y mpRM mejora la sensibilidad y la especificidad en la estadificación local (T) (38) y puede tener un papel en la planificación de la radioterapia.

No hay duda de la superioridad de la PET-PSMA en la estadificación ganglionar y a distancia. El ensayo proPSMA demuestra un incremento de la eficacia diagnóstica del 27 % frente a métodos convencionales tanto en la enfermedad metastásica ganglionar como en la afectación a distancia (92 % frente al 65 %), con un elevado impacto en el manejo terapéutico (28 % frente al 15 %) (39).

En el estudio OSPREY, que incluye una cohorte de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo candidatos a

prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, se identificó el tumor primario en el 99,3 % de los casos. En cuanto a la detección de afectación ganglionar, la especificidad media fue del 97,9 % (IC 95 %: 94,5-99,4 %); VPP y VPN, 86,7 % (69,7-95,3 %), y 83,2 % (78,2-88,1 %), con unos valores de sensibilidad más bajos (40,3 %; 28,1-52,5 %). Se detectó enfermedad extrapélvica M1 en el 12,3 % (33/268) de los pacientes. Estos valores limitados de sensibilidad en la afectación ganglionar se obtienen también en el ensayo SALT, que es un estudio prospectivo, multicéntrico (40), en el que se detectó afectación ganglionar N1 en 17/177 (14,5 %), con una sensibilidad del 41,2 % (41).

A la vista de estos datos es evidente que no puede evitarse una linfadenectomía pélvica diagnóstica en los casos negativos.

Las guías de la EAU recientemente publicadas reconocen una mayor eficacia diagnóstica de la PET con trazadores PSMA frente a los métodos convencionales, y recientemente se han establecido unas guías para la elaboración de un informe estructurado con la estadificación basada en criterios de PSMA (miTNM). Estas guías proponen dar un *score* visual de las lesiones (Tabla I), la confianza en el diagnóstico y la estadificación miTNM (42-44) (Tablas II y III).

**Tabla I.** Puntuación de expresión miPSMA

Puntuación	Expresión PSMA	Captación (PROMISE V1)	Captación (PROMISE V2)	Situación para terapia con PSMA
0	No	< <i>pool</i> sanguíneo	≤ <i>pool</i> sanguíneo	Negativa
1	Baja	≥ <i>pool</i> sanguíneo < hígado	≤ hígado > <i>pool</i> sanguíneo	Negativa
2	Intermedia	≥ hígado < parótida	≤ parótida > hígado	Positiva
3	Elevada	≥ parótida	> parótida	Positiva

**Tabla II.** Estadificación local (miT) del cáncer de próstata

Estadificación local (T)			
PRIMARY score	Patrón e intensidad	Expresión PSMA	Extensión local
1	Sin patrón intraprostático dominante. Bajo grado de actividad	0-1	miT0
2	Actividad difusa en la zona de transición o simétrica en zona central que no se extiende al margen prostático en TC	1-2	miT0
3	Actividad focal en zona de transición, visualmente doble sobre el fondo	2-3	miT2 (confinado al órgano)
			miT3a: extensión extracapsular; miT3b: invasión de seminales
			miT4: invasión de estructuras adyacentes (no seminales)
4	Actividad periférica focal (no intensidad mínima)	1-3	miT2
			miT3
			miT4
5	Captación intensa (intensidad visual elevada o SUV > 12)	3	miT2
			miT3
			miT4
Presencia de recidiva local tras prostatectomía radical			miTr

**Tabla III.** Estadificación regional (miN) y a distancia (miM) del cáncer de próstata

Estadificación regional (N)	
miN0	Sin ganglios regionales
miN1	Ganglios en una única región (indicar región ganglionar)
miN2	≥ 2 regiones ganglionares (indicar regiones ganglionares)
Metástasis a distancia (M)	
miM0	Sin metástasis a distancia
miM1	Metástasis a distancia
a	Ganglios extrapélvicos (indicar región): íliaca común, retroperitoneal, supradiafragmática
b	Óseas (indicar patrón y huesos afectados): uni (unifocal), oligo (oligometastásica; $n \leq 3$ ), diss (diseminado), dmi (infiltración medular difusa)
c	Otras localizaciones (indicar órganos afectados): hígado, pulmón, adrenales, cerebro, carcinomatosis pleural/peritoneal

### Detección de recidiva

Después de la prostatectomía o de la radioterapia con intención radical, hasta en un 20-50 % de pacientes se encuentran recidivas de cáncer de próstata. Un incremento en los niveles de PSA es normalmente el primer signo de recidiva y se detecta habitualmente antes de que la enfermedad pueda confirmarse por las técnicas de imagen. Tras la prostatectomía radical, un PSA superior a 0,2 ng/ml puede asociarse a enfermedad residual o recurrente. Tras tratamiento radioterápico, un ascenso del PSA superior a 2,0 ng/ml por encima del valor nadir es el mejor indicador de enfermedad persistente o recurrente. Cuando ocurre una recidiva bioquímica, es necesario determinar si se trata de enfermedad local o a distancia para decidir la mejor opción de tratamiento. El valor de PSA no permite distinguir entre recidiva local, afectación ganglionar locorregional o metástasis a distancia; en este momento entran en juego las técnicas diagnósticas de imagen (2).

Hay evidencia científica sobre la indicación clínica de la PET-TC colina para la detección de afectación linfática y metástasis óseas cuando ocurre un incremento progresivo del PSA. Los valores de sensibilidad y de especificidad para la detección de afectación ganglionar y de metástasis a distancia oscilan entre el 64 y el 98 % y entre el 90 y el 100 %, respectivamente. La principal ventaja de la PET-TC colina consiste en los elevados valores de especificidad y de valor predictivo positivo (32,34).

Debe tenerse precaución en la evaluación de los ganglios mediastínicos, en lo que es frecuente la presencia de captación inflamatoria/reactiva (Fig. 1).

Ninguno de los factores conocidos de riesgo de recidiva (edad del paciente > 65 años, tiempo transcurrido entre la cirugía y la recaída, fracaso bioquímico previo, marcador Gleason, estadios iniciales T y N) parece influir ni en la sensibilidad de la prueba ni en el valor del PSA. La mayoría de los autores asumen que a mayor PSA, mayor será el metabolismo tisular, y en consecuencia, mayor será la avidéz por la fluorocolina, lo que aumenta la capacidad para detectar recidivas.

La PET-TC con radiotrazadores que se unen al PSMA es sustancialmente más sensible que la PET-TC con colina, especialmente para niveles de PSA < 1-2 ng/mL (45,46) (Fig. 2).

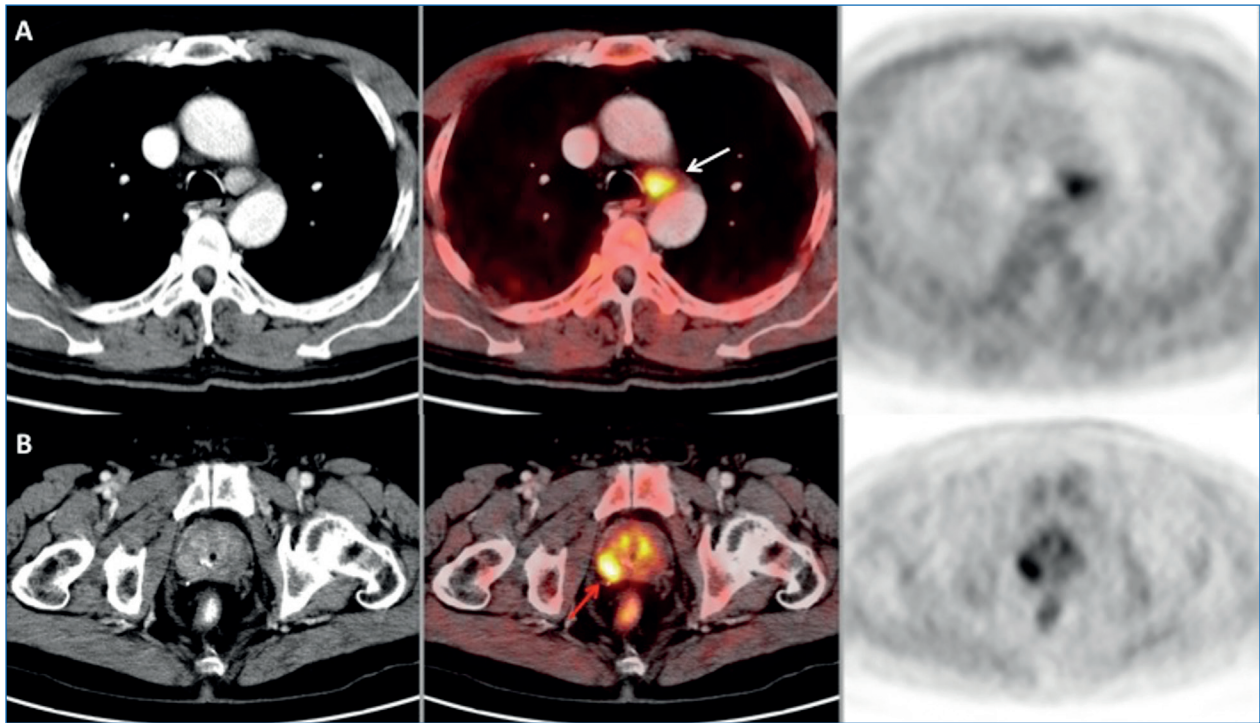
En un estudio de 314 pacientes con recidiva bioquímica después de tratamiento radical y un nivel medio de PSA de 0,83 ng/mL, la PET-TC con <sup>68</sup>Ga-PSMA PET-CT fue positiva en 197 pacientes (67 %). De los 88 pacientes con PET-TC con colina negativa, 59 (67 %) tuvieron resultado positivo en la PET-TC con <sup>68</sup>Ga-PSMA.

En un ensayo multicéntrico que incluyó a 635 pacientes con recidiva bioquímica después de prostatectomía radical (41 %), radioterapia (27 %) o ambos (32 %), las tasas de detección aumentaron significativamente con las cifras de PSA, de 38 % para PSA < 0,5 ng/mL ( $n = 136$ ) a 57 % para PSA de 0,5 a 1,0 ng/mL ( $n = 79$ ), 84 % para PSA de 1,0 a 2,0 ng/mL ( $n = 89$ ), 86 % para PSA de 2,0 a 5,0 ng/ml ( $n = 158$ ) y 97 % para PSA > 5,0 ng/ml ( $n = 173$ ,  $p < 0,001$ ).

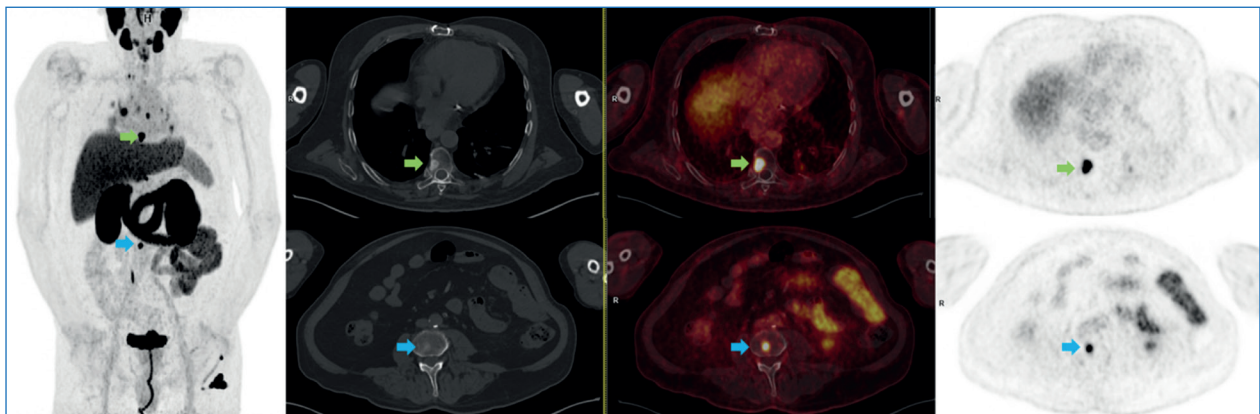
El ensayo fase III CONDOR, además de obtener una elevada tasa de detección de enfermedad (59-66 %), permitió un cambio de manejo terapéutico en el 63,9 % de los casos (48).

Son muy interesantes los resultados del estudio PYTHON, prospectivo, abierto, cruzado, que comparaba PET-TC <sup>18</sup>F-piflufolastat y PET-TC <sup>18</sup>F-fluorocolina en pacientes con primera recidiva bioquímica tras tratamiento radical. La tasa de detección fue significativamente mayor para <sup>18</sup>F-piflufolastat (58 % frente al 40 %), se incrementaba con el PSA y mostró un mayor impacto en el manejo terapéutico (44 % frente al 29 %) (49) (Fig. 3).

En la actualidad, las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) sugieren realizar PET-PSMA en cualquier caso de recidiva bioquímica confirmada (50).



**Fig. 1.** Paciente de 70 años con adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (4 + 3) tratado con radioterapia con intención radical. En el seguimiento clínico se evidenció una recidiva bioquímica (PSA: 9,35 ng/ml). La PET-TC  $^{18}\text{F}$ -colina mostró captación patológica en una lesión nodular en el lóbulo prostático derecho (B, flecha roja), compatible con enfermedad maligna, con confirmación de malignidad en la pieza quirúrgica. Se identificó, además, captación de colina en una adenopatía mediastínica paratraqueal izquierda (A, flecha blanca). La PAAF de la adenopatía mediastínica fue compatible con linfadenitis granulomatosa.



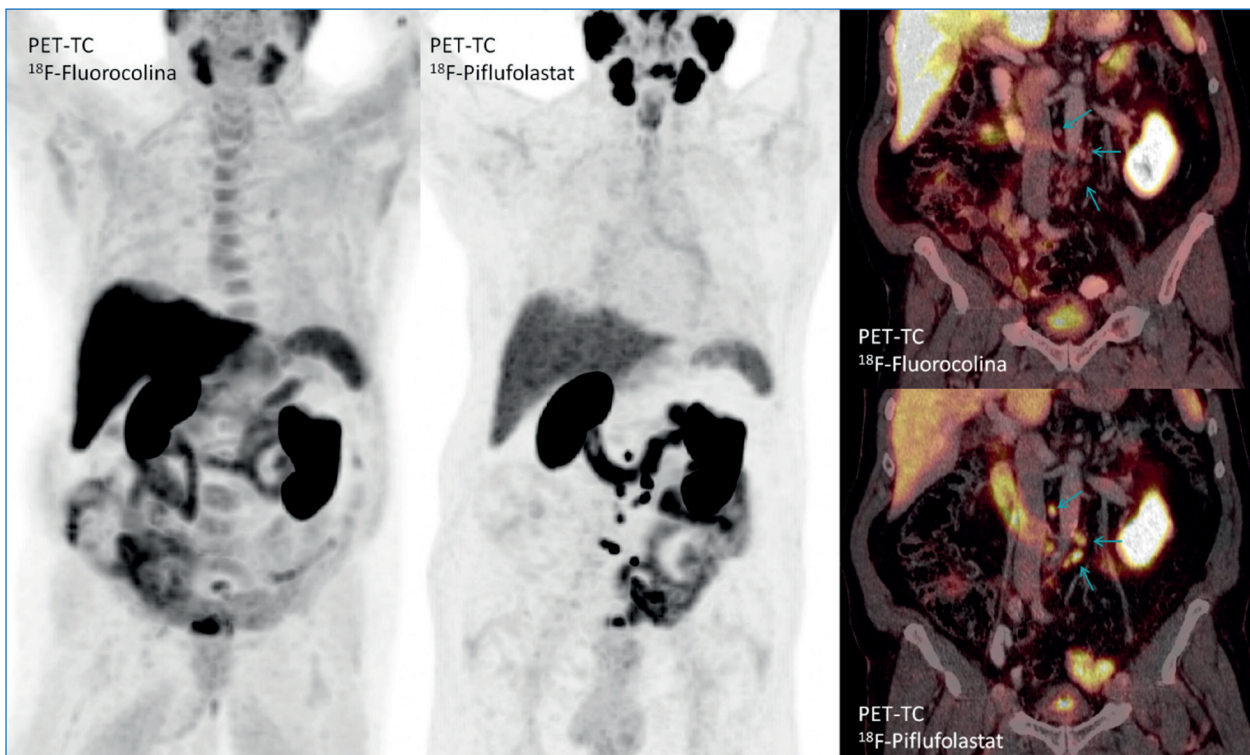
**Fig. 2.** Paciente de 67 años con adenocarcinoma de próstata de alto riesgo, Gleason 7 (3 + 4), tratado con radioterapia y hormonoterapia y posteriormente resección de metástasis pulmonares y SBRT. Elevación de PSA (1,88 ng/ml). La PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -piflutofostat muestra afectación ganglionar supradiaphragmática y lesiones óseas (D8, D11 y L3) compatibles con metástasis.

### Monitorización de terapia

Ya se han publicado guías de evaluación de respuesta usando trazadores PSMA en pacientes con CPRC (criterios RECIP 1.0) basadas en un ensayo multicéntrico liderado por Andrei Gafita. PET-PSMA con criterios RECIP 1.0 es predictor de supervivencia global y es un biomarcador precoz de respuesta a  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA en CPRC.

Se trata de una investigación innovadora sobre el potencial de la PET-TC PSMA como herramienta de respuesta en el cáncer de próstata. Su estudio destaca las discrepancias entre los respondedores por imagen y por PSA (aproximadamente, el 50 %), que se mejora significativamente cuando se asocian ambos criterios (Tabla IV), por lo que se propone su uso combinado para valorar la eficacia de ensayos clínicos en mCRPC.





**Fig. 3.** Paciente de 78 años con adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (3 + 4), diagnosticado en 2019, tratado con braquiterapia. En septiembre de 2021 se evidenció una recidiva bioquímica (PSA 5,15 ng/ml). La PET-TC <sup>18</sup>F-colina mostró ganglios retroperitoneales de escasos milímetros sin captación patológica, inespecíficos; sin embargo, en la PET-TC con trazador PSMA (<sup>18</sup>F-piflufolastat) se observó una intensa captación de trazador en múltiples ganglios retroperitoneales. Dado que el tumor era hormosensible M1a, se inició tratamiento con apalutamida.

**Tabla IV.** Criterios de respuesta RECIP, PSA y combinada RECIP + PSA

Criterio	Definición
NL (nuevas lesiones)	Aparición de al menos una nueva lesión PSMA-positiva en iPET
RECIP	
RECIP-CR (respuesta completa)	Ausencia de captaciones de PSMA en iPET
RECIP-PR (respuesta parcial)	Respuesta parcial volumen PSMA sin nuevas lesiones
RECIP-PD (progresión)	Progresión de volumen PSMA / nuevas lesiones
RECIP-SD (enfermedad estable)	Insuficiente descenso del volumen para considerarlo respuesta parcial / respuesta parcial con aparición de nuevas lesiones o incremento insuficiente para considerarlo progresión / aumento de volumen sin nuevas lesiones
Clasificaciones de respuesta	
PSA	Respuesta: ≥ 50 % descenso; progresión: ≥ 25 % de incremento
RECIP	Respuesta: RECIP-PR; progresión: RECIP-PD
PSA + RECIP	Respuesta: PSA ≥ 50 % descenso o RECIP-PR/RECIP-CR; progresión: PSA ≥ 25 % de incremento o RECIP-PD

La PET-TC PSMA proporcionaría un mejor valor pronóstico, incluso cuando el PSA indique ausencia de respuesta o progresión tumoral (51).

### Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)

La PET-PSMA podría ser una herramienta de detección más precoz de las metástasis en pacientes con CPRC, con probable detección de metástasis viscerales adicionales a las vistas con TC o RM (52).

Hasta 2018 no había un tratamiento estandarizado en CPRC MO. Recientemente se ha demostrado la efectividad de la administración de apalutamida, darolutamida (53) o enzalutamida (54) asociadas a terapia de deprivación androgénica en pacientes con CPRC MO mediante métodos convencionales (TC y GO) con alta probabilidad de desarrollar metástasis (dtPSA < 10 meses) para prologar el tiempo a la progresión y la supervivencia global. Lo que no se ha establecido claramente es el papel de la PET-TC PSMA en este grupo de pacientes. Una duda que se plantea es si realmente existe el MO, dado que cuando se emplea el PET-PSMA en este grupo de pacientes la tasa de positividad es muy alta. El grupo de Fendler encuentra positividad en 196/200 pacientes MO por métodos convencionales (55). Sin embargo, habría que analizar si esos cambios en la estadificación tendrían un impacto positivo en el manejo del paciente. La PET-TC PSMA detectaría *nueva población metastásica*: "pequeñas metástasis" con avidéz por PSMA. Se trataría del efecto Will Rogers, que consiste en una "mejora de la supervivencia reclasificando en diferentes grupos de pronóstico, reconociendo manifestaciones sutiles con modalidades de diagnóstico más precoces". Pero a día de hoy no tenemos la certeza de si los tratamientos efectivos para M1 con métodos convencionales (TC y GO) serían igualmente efectivos en M1 con PET-TC PSMA, dado que se trata generalmente de pacientes con baja carga de enfermedad y los tratamientos del M1 no están exentos de toxicidad (toxicidad por QT) (56).

Sin embargo, en vista de los resultados de algunos estudios recientes, se plantea que la detección y la terapia precoz con SBRT de enfermedad metastásica pueden mejorar el curso de pacientes oligometastásicos con baja carga tumoral (57-59).

### Selección de candidatos a <sup>177</sup>Lu-PSMA

Decía Henry Wagner que si la FDG ha sido la molécula del siglo, el PSMA es la diana terapéutica de nuestra década. "Mira lo que tratas y trata lo que ves a un nivel molecular".

El impacto de los trazadores PSMA se extiende más allá de la estadificación y de la reestadificación temprana. En la era de la medicina personalizada la imagen molecular permite a los clínicos estudiar la biología tumoral con un método no invasivo. La teragnosis nos permite ver lo que tratamos y tratar lo que vemos a un nivel molecular. La PET con trazadores PSMA es la técnica de selección de pacientes candidatos a tratamiento con <sup>177</sup>Lu-PSMA.

## CONCLUSIONES

Hay que destacar que probablemente sea el área de la especialidad en la que se han producido más cambios en los últimos años debido al desarrollo de nuevos radiotrazadores diagnósticos y terapéuticos y a la mejora en la resolución de la técnica gracias a los equipos PET-TC de última generación.

Por otra parte, los criterios de interpretación (miTNM) se han estandarizado.

Los trazadores PSMA han demostrado su aportación en diferentes escenarios de la enfermedad, especialmente en la estadificación inicial y en la recidiva bioquímica, aunque ya existe evidencia científica de la aportación en nuevas indicaciones (vigilancia activa, CPRC, selección de candidatos a <sup>177</sup>Lu-PSMA o monitorización de respuesta).

Todos estos avances en los radiotrazadores diagnósticos y terapéuticos del cáncer de próstata colocan a los médicos nucleares como pieza clave en el manejo multidisciplinar del cáncer de próstata, lo que tiene impacto en el manejo de la enfermedad y en la supervivencia de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;6 // 2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, de Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-42. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
2. Cabrera-Martín MN, Ortega-Candil A, Carreras-Delgado JL. PET y radionúclidos en cáncer de próstata. *Rev Cancer* 2016;30:9-18.
3. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, et al. Role of whole-body <sup>18</sup>F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008;113:895-904. DOI: 10.1007/s11547-008-0263-8
4. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, de Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-42. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
5. Fanti S, Nanni C, Ambrosini V, Gross MD, Rubello D, Farsad M. PET in genitourinary tract cancers. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007;51(3):260-71.

6. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolf JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-8. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)66366-3
7. Öztürk H, Karapolat I. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse following radical treatment of a local-stage prostate cancer. *Oncol Lett* 2016;11:316-22. DOI: 10.3892/ol.2015.3903
8. Roivainen A, Forsback S, Gronroos T, Lehtikainen P, Kähkönen M, Sutinen E, et al. Blood metabolism of [methyl-<sup>11</sup>C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:25-32. DOI: 10.1007/PL00006658
9. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on <sup>11</sup>C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009;50:1394-400. DOI: 10.2967/jnumed.108.061507
10. Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of <sup>11</sup>C-choline and <sup>18</sup>F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2014 Mar;35(3):221-30. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000040
11. Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-<sup>11</sup>C]-choline. *J Nucl Med* 1997;38:842-7.
12. Kobori Q, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using <sup>11</sup>C-choline and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999;86:1638-48. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19991101)86:9<1638::AID-CNCR4>3.0.CO;2-U
13. Picchio M, Landoni C, Messa C, Gianolli L, Matarrese M, De Cobelli F, et al. Positive [<sup>11</sup>C]choline and negative [<sup>18</sup>F]FDG with positron emission tomography in recurrence of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:482-4. DOI: 10.2214/ajr.179.2.1790482
14. Müller SA, Holzapfel K, Seidl C, Treiber U, Krause BJ, Senekowitsch-Schmidtker R. Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1434-42. DOI: 10.1007/s00259-009-1117-x
15. Picchio M, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. PET-CT for treatment planning in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imag* 2009; 53(2):245-68.
16. Cimitran M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, et al. [<sup>18</sup>F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1387-98. DOI: 10.1007/s00259-006-0150-2
17. Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, Lehtikainen P, Viljanen T, Mötönen T et al. Use of positron emission tomography with methyl-<sup>11</sup>C-choline and 2-<sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3077-84. DOI: 10.1002/art.11282
18. Sasaki T. [<sup>11</sup>C]choline uptake in regenerating liver after partial hepatectomy or CCl<sub>4</sub>-administration. *Nucl Med Biol* 2004; 31:269-75. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2003.07.001
19. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Ciccio C, Carlini M, Caracciolo CR, et al. <sup>18</sup>F choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2010;31:39-45. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328330ad5c
20. Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, Sadato N, Murata T, Omata N, et al. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. *Nucl Med Biol* 2001;28:117-22. DOI: 10.1016/S0969-8051(00)00195-5
21. Swinnen JV, Van Veldhoven PP, Timmermans L, De Schrijver E, Brusselmans K, Vanderhoydonc F, et al. Fatty acid synthase drives the synthesis of phospholipids partitioning into detergent-resistant membrane microdomains. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;302:898-903. DOI: 10.1016/S0006-291X(03)00265-1
22. Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Takei T, Shiga T, Shinohara N, et al. Accumulation of [<sup>11</sup>C]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1492-5. DOI: 10.1007/s00259-002-0885-3
23. Núñez R, Macapinlac HA, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I, et al. Combined <sup>18</sup>F-FDG and <sup>11</sup>C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2002;43:46-55.
24. Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:56-63.
25. Ischia J, Patel O, Bolton D, Shulkes A, Baldwin GS. Expression and function of gastrin-releasing peptide (GRP) in normal and cancerous urological tissues. *BJU Int* 2014;113 Suppl 2:40-7. DOI: 10.1111/bju.12594
26. Koo PJ, Kwak JJ, Pokharel S, Choyke PL. Novel imaging of prostate cancer with MRI, MRI/US, and PET. *Curr Oncol Rep* 2015;17:56. DOI: 10.1007/s11912-015-0480-y
27. Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, Calais J, Hofman MS, Maurer T, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med* 2017;58:67S-76S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767
28. Derlin T, Weiberg D, Von Klot C, Wester HJ, Henkenberens C, Ross TL, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol* 2016;26:4345-53. DOI: 10.1007/s00330-016-4308-4
29. Werner RA, Derlin T, Lapa C, Sheikbahaei S, Higuchi T, Giesel FL, et al. <sup>18</sup>F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics* 2020;10(1):1-16. DOI: 10.7150/thno.37894
30. Oprea-Lager D. Pifufolastat (<sup>18</sup>F)PET/CT: the Nuclear Medicine Physician's perspective. *EANM* 2023.
31. Kirienco M, Sollini M, Lopci E, Versari A, Chiti A. Applications of PET imaging with radiolabelled choline (<sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F-choline). *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2015;59:83-94.
32. Picchio M, Giovannina E, Messa C. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2011;21:230-6. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328328344e5556
33. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of <sup>11</sup>C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005;46:1642-9.
34. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, et al. [<sup>11</sup>C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and antiandrogenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1065-73. DOI: 10.1007/s00259-008-0716-2
35. Emmett L, Papa N, Buteau J, Ho B, Roberts M, Thompson J, et al. The PRIMARY Score: using intraprostatic <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT patterns to optimize prostate cancer diagnosis. *J Nucl Med* 2022;63:1644-50.
36. Emmett L, Buteau J, Papa N, Moon D, Thompson J, Roberts MJ, et al. The additive diagnostic value of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography computed tomography to multiparametric magnetic resonance imaging triage in the diagnosis of prostate cancer (PRIMARY): a prospective multicentric study. *Eur Urol* 2021;80:682-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.002
37. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. <sup>18</sup>F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254(3):925-33. DOI: 10.1148/radiol.09090413
38. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fantì S, Uprimny C, et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(3):471-95. DOI: 10.1007/s00259-017-3882-2
39. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre

- study. *Lancet* 2020;395(10231):1208-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7
40. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, Carroll PR, Pouliot F, Probst S, et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with <sup>18</sup>F-DCF-PyL in Prostate Cancer Patients (OSPPEY). *J Urol* 2021;206(1):52-61. DOI: 10.1097/JU.0000000000001698
  41. Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, Meijer D, Van der Voorn JP, et al. Pelvis lymph-node staging with <sup>18</sup>F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvis lymph node dissection in primary prostate cancer-the SALT trial- *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:509-20. DOI: 10.1007/s00259-020-04974-w
  42. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018;59(3):469-78. DOI: 10.2967/jnumed.117.198119
  43. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(5):1626-38. DOI: 10.1007/s00259-021-05245-y
  44. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, Herrmann K, Hadaschik B, Calais J, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol* 2023;83(5):405-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.02.002
  45. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective comparison of <sup>18</sup>F-Fluoromethylcholine versus <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382
  46. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, et al. Comparison of PET imaging with a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand and <sup>18</sup>F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5
  47. Caroli P, Sandler I, Matteucci F, De Giorgi U, Uccelli L, Celli M, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2035. DOI: 10.1007/s00259-018-4067-3
  48. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, Saperstein L, Pouliot F, Josephson D, et al. Diagnostic Performance of <sup>18</sup>F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clin Cancer Res* 2021;27(13):3674-82. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4573
  49. Oprea-Lager DE, Gontier E, García-Cañamaque L, Gauthé M, Olivier P, Mitjavila M, et al. [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT *versus* [<sup>18</sup>F]fluoromethylcholine PET/CT in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer (PYTHON): a prospective, open label, cross-over, comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:3439-51. DOI: 10.1007/s00259-023-06301-5
  50. Mottet N, Cornford P, Van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2023.
  51. Gafita A, Rauscher I, Weber I, Hadaschik B, Wang H, Wesley R, et al. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 10): An International Multicenter Study. *J Nucl Med* 2022;63:1651-8. DOI: 10.2967/jnumed.121.263072
  52. Fankhauser CD, Poyet C, Kroeze SGC, Kranzbühler B, Schüller HIG, Guckenberger M, et al. Current and potential future role of PSMA-PET in patients with castration-resistant prostate cancer. *World J Urol* 2019;37:457-67. DOI: 10.1007/s00345-018-2408-2
  53. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
  54. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
  55. Fendler WP, Weber M, Irvani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:7448-54. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1050
  56. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, Fanti S, Castellucci P. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2021;10(62):596-604. DOI: 10.2967/jnumed.120.257238
  57. Onal C, Ozyigit G, Oymak E, Guler OC, Tilki B, Hurmuz P, Akyol F. Stereotactic radiotherapy to oligoprogressive lesions detected with <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:3683-92. DOI: 10.1007/s00259-021-05298-z
  58. Kalinauskaitė G, Senger C, Kluge A, Furth C, Kufeld M, Tinhofer I, et al. Ga-PSMA-PET/CT-based radiosurgery and stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer. *PLoS One* 2020;15:e0240892. DOI: 10.1371/journal.pone.0240892
  59. Rogowski P, Roach M 3<sup>rd</sup>, Schmidt-Hegemann NS, Trapp C, von Bestenbostel R, Shi R, et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol* 2021;16:50. DOI: 10.1186/s13014-021-01776-8



# Biomarcadores en cáncer de próstata

Xavier Filella Plà

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular (CDB). IDIBAPS. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

## Resumen

El antígeno específico de la próstata (PSA) es una herramienta esencial en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata (CaP). Su utilidad está bien establecida por las guías clínicas en el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad, así como en el establecimiento del balance de base una vez diagnosticado el tumor. En este sentido, el PSA ofrece, junto con otras variables, como el estadio clínico y el grado de Gleason, información decisiva para la estratificación de los pacientes en función del pronóstico de la enfermedad, ayudando a seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de ser incluidos en protocolos de vigilancia activa. Sin embargo, el cribado del CaP basado en PSA es controvertido debido a un importante sobrediagnóstico, del que resultan tratamientos innecesarios y numerosos efectos adversos. En los últimos años, varios autores han abogado por el uso de un cribado personalizado, utilizando un PSA basal, con el objetivo de superar la oposición entre cribar a todos los hombres o no cribar a nadie. Por otro lado, se han descrito nuevos biomarcadores (índice de salud prostática, *4kscore* o test S3M) con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos con el PSA.

### Palabras clave:

PSA. Cribado del cáncer de próstata. PHI. *4Kscore*. S3M.

## Abstract

Prostate-specific antigen (PSA) is an essential tool in the management of patients with prostate cancer (PCa). Its usefulness is well established by clinical guidelines in the follow-up of patients as well as in establishing the baseline balance once the tumor has been diagnosed. In this sense, PSA offers, along with other variables such as clinical stage and Gleason grade, decisive information for the stratification of patients based on the prognosis of the disease, helping to select patients who can benefit from being included in active surveillance protocols. However, PCa screening based on PSA is controversial, because of a significant overdiagnosis, which has resulted in treatments unnecessary and numerous adverse effects. In recent years, several authors have advocated the use of personalized screening, using a baseline PSA, with the aim to overcome the opposition between screening everyone or not screen anyone. On the other hand, new biomarkers (Prostate health index, *4kscore* or S3M test) have been described with the aim to improve results obtained with PSA.

### Keywords:

PSA. Prostate cancer screening. PHI. *4Kscore*. S3M.

---

*Conflicto de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.*

Filella Plà X. Biomarcadores en cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(5):227-237

DOI: 10.20960/revcancer.00054

### Correspondencia:

Xavier Filella. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular (CDB). Hospital Clínic de Barcelona. C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona  
e-mail: xfilella@clinic.cat

## INTRODUCCIÓN

Los marcadores tumorales son sustancias producidas por el tumor o, menos frecuentemente, por parte del huésped en relación a la presencia del tumor, que podemos medir en suero y plasma, así como en otros líquidos biológicos. Nos ofrecen información de interés clínico con utilidad en el diagnóstico y en el pronóstico de la enfermedad, y fundamentalmente en el seguimiento de los pacientes con cáncer, lo que permite diagnosticar precozmente las recidivas y monitorizar la respuesta al tratamiento. El antígeno específico de la próstata (PSA) es el biomarcador más utilizado en el manejo de pacientes con cáncer de próstata (CaP).

El PSA, al igual que la mayoría de marcadores tumorales circulantes, no es una molécula específica de cáncer. Pueden observarse falsos positivos en pacientes con patología prostática, de manera que la biopsia es positiva únicamente en alrededor del 25 % de los pacientes con PSA superior a 4 µg/L, el valor discriminante generalmente prescrito para decidir la realización de una biopsia de la próstata.

El PSA se purificó en 1979 a partir de tejido prostático (1), aunque previamente se habían descrito otras sustancias que posteriormente se han identificado con el PSA (2,3) (Fig. 1). El PSA, que se corresponde con la calicreína humana de tipo 3 (hK3), es una glicoproteína de unos 33 000 daltons que tiene actividad enzimática de tipo serina-proteasa semejante a la quimotripsina. Por ello, el PSA tiene que circular unido a una serie de macromoléculas que impiden su acción enzimática, entre las que destaca la alfa-1-antiquimotripsina, pero también la alfa-2-macroglobulina, e incluso en cantidades mucho menores, los inhibidores de la proteína C y de la alfa-1-proteasa. Únicamente una pequeña proporción circula de forma libre, puesto que ha sido previamente inactivada en el lumen glandular.

El PSA es codificado por el gen *KLK3*, situado en el cromosoma 19, gracias a la acción de los andrógenos que favorecen su síntesis. Acabado de sintetizar el PSA tiene una secuencia de 17 aminoácidos (preproPSA), que serán escindidos para dar lugar a un precursor sin actividad enzimática denominado proPSA. Esta molécula tiene aún un péptido prolíder de 7 aminoácidos, que también serán escindidos en un paso posterior para dar lugar a la molécula

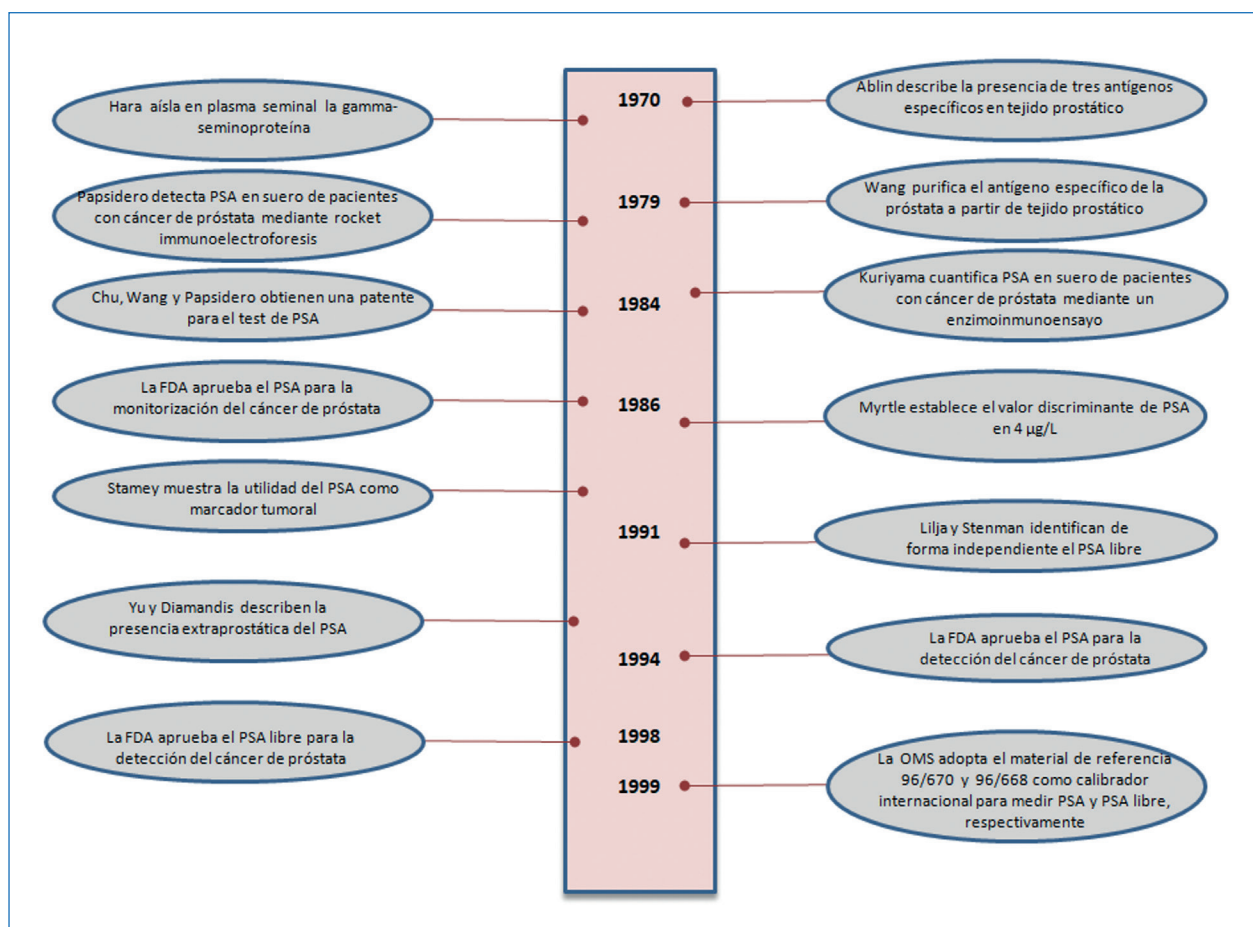


Fig. 1. Cronograma que describe diversos hechos relevantes en el desarrollo del PSA como marcador tumoral.

de PSA madura, compuesta ya únicamente por 237 aminoácidos y que ya cuenta con actividad enzimática.

El PSA es producido fundamentalmente por parte de las células epiteliales de la próstata. Sin embargo, también está presente en otros tejidos extraprostáticos, entre los cuales, de forma destacada, el cáncer de mama o las secreciones lácteas. La producción extraprostática de PSA, no obstante, influye poco en la concentración de PSA en suero, de manera que en mujeres la concentración de PSA es, en general, sumamente baja y casi en todos los casos es menor a 0,1 µg/L (4,5). Únicamente en mujeres con el síndrome de ovario poliquístico se observa una concentración de PSA más elevada en relación a la presencia de una concentración elevada de andrógenos en estas mujeres (6).

### LA MEDIDA DE PSA: PREANALÍTICA Y ANALÍTICA

El PSA es una sustancia sumamente estable; en cambio, el PSA libre lo es mucho menos, por lo que, si debe medirse PSA libre, la muestra deberá congelarse si la determinación no puede realizarse en el plazo de unas horas. Se recomienda realizar la extracción de sangre antes de la realización de cualquier manipulación de la próstata, si bien no parece que el tacto rectal influya sustancialmente en la concentración de PSA.

Hay que tener en cuenta los factores que pueden aumentar la concentración de PSA, y que incluyen la colocación de una sonda vesical, el masaje prostático, la colonoscopia reciente, la eyaculación o la marcha en bicicleta. Por otro lado, los fármacos que inhiben la 5-alfa reductasa, usados en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), como son el finasteride y el dutasteride, reducen en un 50 % la concentración de PSA.

Actualmente, la mayoría de fabricantes emplean el estándar internacional 96/670 de la OMS en sus inmunoensayos, pese a lo cual siguen existiendo ciertas diferencias en la concentración de PSA medida con cada reactivo (7-9), sin que sea cierto que el empleo del estándar de la OMS ofrezca siempre concentraciones de alrededor de un 20 % más bajas que con el tradicional estándar de Hybritech, con el que se obtuvieron la mayoría de los puntos de corte recomendados en las guías clínicas para el manejo de pacientes con CaP. No siempre las guías clínicas han reflejado de forma correcta las diferencias en la medida de PSA entre los diversos ensayos disponibles (10).

Estas diferencias deben tenerse en cuenta tanto para definir el valor discriminante a partir del cual tomar decisiones

clínicas, entre las cuales se encuentra la realización de una biopsia, como en el seguimiento de un paciente. En caso de que el laboratorio cambie el reactivo empleado en la medida de PSA deberán tenerse en cuenta las posibles diferencias en las concentraciones medidas con uno y otro reactivo e informar de ello a los servicios implicados para asegurar la correcta interpretación de los resultados.

### ESTRATEGIAS DE MEJORA DE LA ESPECIFICIDAD DEL PSA

A causa de los numerosos falsos positivos de PSA se han definido diversas estrategias con el objetivo de aumentar su especificidad. Así, la cinética de aumento del PSA a lo largo del tiempo sería distinta en pacientes que desarrollan un CaP; se sugiere que una velocidad de PSA superior a 0,75 µg/L por año sería indicativa de CaP (11), si bien su utilidad en la práctica clínica ofrece algunas dudas (12). También se ha propuesto el empleo de valores discriminantes en función de la edad del paciente, dado el progresivo aumento del volumen de la próstata conforme avanza la edad (13).

Igualmente, la densidad de PSA, que se corresponde con el cociente entre la concentración de PSA y el volumen de la próstata, pretende mejorar la especificidad de este biomarcador; se sugiere que un valor de densidad de PSA superior a 0,15 µg/L por cm<sup>3</sup> es sugestivo de CaP (14). Deberá tenerse en cuenta que este valor discriminante puede variar en función del ensayo empleado en la medida de PSA. Asimismo, la densidad de PSA se ha propuesto como un test útil para decidir si un paciente puede incluirse en un programa de vigilancia activa.

También el porcentaje de PSA libre permite mejorar la especificidad del PSA. Se ha observado un menor porcentaje de PSA libre en pacientes con CaP que en sujetos sanos o con HBP (15,16). En pacientes con CaP existe una cierta desorganización de la arquitectura celular y algunas disrupciones en la membrana basal que facilitan el acceso del PSA a la sangre, por lo que permanece menos tiempo en contacto con las sustancias que bloquean su acción enzimática en el interior de la próstata. En consecuencia, en presencia de CaP, el PSA debe ser bloqueado en la circulación sanguínea por los inhibidores de las proteasas en un mayor porcentaje.

El porcentaje de PSA libre fue aprobado por la FDA en 1998 como un test útil para detectar CaP en hombres de más de 50 años, un tacto rectal negativo y un PSA en la zona gris comprendida entre 4 y 10 µg/L. No obstante, la utilidad del porcentaje de PSA libre es cuestionable (17), si bien es cierto que la probabilidad de CaP es elevada en

pacientes con porcentaje de PSA libre menor al 10 % y bastante baja cuando el porcentaje de PSA libre es superior al 25 %. Queda, sin embargo, un grupo importante de pacientes, con porcentajes de PSA libre entre el 10 y el 25 %, en los que resulta difícil tomar una decisión en función del porcentaje de PSA libre.

La puesta a punto de un test para medir el PSA unido a la alfa-1-antitripsina, denominado *complexed PSA*, permitió valorar su utilidad en la detección del CaP. De entrada, tenía la ventaja de que el PSA unido es más estable que el PSA libre. También los resultados iniciales publicados por Brawer y cols. (18) mostraron una mayor eficacia diagnóstica respecto al empleo de PSA, superando incluso los resultados obtenidos con el porcentaje de PSA libre en la detección precoz del CaP. Sin embargo, trabajos posteriores no han corroborado estas conclusiones, por lo que su uso actualmente es residual (19,20).

### Utilidad clínica del PSA en el cribado del cáncer de próstata

El PSA es una herramienta imprescindible en el manejo de los pacientes con CaP. Su utilidad está bien establecida por las guías clínicas tanto en el seguimiento de los pa-

cientes con esta enfermedad como en el establecimiento del balance de base una vez realizado el diagnóstico del tumor. En este sentido, ofrece, junto a otras variables, como el estadio clínico y el grado de Gleason, información decisiva para la estratificación de los pacientes en función del pronóstico de la enfermedad (21-23), lo que contribuye a seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de ser incluidos en protocolos de vigilancia activa, una opción cada vez más extendida en el manejo de pacientes con CaP (24). Sin embargo, la utilidad del PSA en la detección precoz del CaP ha sido motivo de una profunda polémica (25), si bien se coincide en descartar su utilidad cuando la esperanza de vida es inferior a los 10-15 años.

En 2011, el US Preventive Services Task Force (USPSTF) publicó una revisión en la que se analizaban seis ensayos aleatorizados para valorar la utilidad del PSA en el cribado del CaP. Los ensayos se seleccionaron por su calidad y por el número de pacientes incluidos en cada estudio. En este sentido, destacan los ensayos del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) y del Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO).

En la tabla I se muestran los estudios incluidos en esta revisión, detallando las características de la población estu-

Tabla I. Estudios incluidos en la revisión de USPSTF de 2011 (26)

Autores	Población estudiada	Características de la población	Valor discriminante de PSA	Resultado
Andriole y cols., 2009	10 centros de Estados Unidos	76 693 hombres de entre 55 y 74 años	4 µg/L	Sin diferencias en la mortalidad específica por cáncer de próstata a los 7 o 10 años
Hugosson y cols., 2010	Göteborg, Suecia	19.904 hombres entre 50 y 64 años	2,5-3 µg/L, según el año	Reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata
Kjellman y cols., 2009	Área del Stockholm South Hospital, Suecia	2400 hombres de entre 55 y 70 años	10 µg/L Si PSA > 7 ng/mL: repetir ecografía	Sin diferencias en la mortalidad específica por cáncer de próstata
Labrie y cols., 2004	Quebec	46 486 hombres entre 45 y 80 años	3 µg/L	Reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata
Sandblom y cols., 2004 y 2011	Norrköping, Suecia	9026 hombres entre 50 y 69 años, de los que 1494 fueron seleccionados aleatoriamente para ser incluidos en el estudio	4 µg/L (pero solo tacto rectal 1987 y 1990)	Sin diferencias en la mortalidad específica por cáncer de próstata
Schroeder, 2009	7 centros en diversos estados de Europa	162 387 varones de entre 50 y 74 años	3 µg/L (alguna variación según el centro y el momento del estudio)	Reducción en la mortalidad específica por cáncer de próstata

diada y haciendo notar el muy distinto valor discriminante de PSA utilizado en cada uno de los estudios, así como los resultados obtenidos por cada grupo. Los autores de esta revisión concluían que la disminución de la mortalidad por CaP que resultaba del cribado con PSA era escasa o nula y resaltaban que presentaba diversos riesgos; señalaban, además, que, a causa del sobrediagnóstico resultante, el tratamiento aplicado podría ser en algunos casos innecesario (26). El año siguiente, el USPSTF modificó su recomendación sobre cribado del CaP, ya de por sí restrictiva, y se pronunciaba rotundamente en contra del cribado con PSA del CaP (27).

En la actualidad son numerosas las guías clínicas que desaconsejan la medida de PSA en el cribado del CaP, y en 2016 el American College of Preventive Medicine seleccionó la no realización del cribado de CaP basado en medidas de PSA entre las cinco recomendaciones para una práctica sabia de la medicina (28).

También, en España, la ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública, fechada en abril de 2019, mantuvo una posición sumamente restrictiva, indicando que el balance entre riesgos y beneficios del cribado del CaP con PSA es negativo (29). También es restrictiva la posición de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (Semergen), que recomienda no medir de forma sistemática el PSA a individuos asintomáticos sin antecedentes familiares de primer grado de cáncer de próstata (30). Igualmente, el documento *Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer*, de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML), subraya que la determinación del PSA como cribado poblacional está cuestionada, puesto que no ha conseguido demostrar de forma evidente una reducción de la mortalidad. El documento concluye que la decisión debe tomarla el paciente tras ser perfectamente informado de los pros y los contras del cribado (31).

El estudio del ERSPC es, de los estudios que se han mencionado, el que cuenta con un mayor rigor, puesto que el ensayo PLCO, el otro estudio más numeroso, tiene un importante grado de contaminación de medidas de PSA en la rama control. Ha sido la razón de que sus responsables admitan que no ofrece una respuesta definitiva sobre la utilidad o no del cribado del CaP basado en PSA (32). Los datos publicados por los responsables del ensayo ERSPC muestran una reducción de la mortalidad debida a CaP de alrededor del 20 %, a la vez que señalan una progresiva disminución en el número de individuos que deben ser invitados a cribado para prevenir una muerte causada por CaP conforme aumenta el tiempo de seguimiento del estudio, con cifras decrecientes de 1947, 962, 742 y 570 individuos para los respectivos tiempos de seguimiento de 9, 11, 13 y 16 años (33).

Los resultados del ensayo ERSPC también nos permiten constatar un aumento en el número de tumores diagnosticados en la rama de cribado, así como un mayor porcentaje de pacientes con tumores con un bajo riesgo de progresión en esta rama, de manera que son el 60,3 % en el grupo de cribado frente a tan solo el 41,7 % en el grupo control (34). El sobrediagnóstico, con el consiguiente sobretratamiento, ha sido, de hecho, un factor decisivo para cuestionar la utilidad del cribado con PSA del CaP, puesto que los tratamientos radicales, sea la prostatectomía o la radioterapia, tienen efectos nocivos sobre el paciente (disfunción eréctil, escapes de orina ocasionales o frecuentes o incluso incontinencia urinaria), sin que, además, en muchas ocasiones estos tratamientos sean realmente indispensables.

La vigilancia activa ha permitido mitigar en parte los efectos nocivos derivados del sobrediagnóstico del CaP, puesto que permite diferir el tratamiento hasta el momento en que se observe una progresión del tumor que requiera tratamiento (35). Su implementación requiere una cuidadosa selección de pacientes y la definición de un protocolo de seguimiento con el objetivo de detectar la progresión del tumor que requerirá un tratamiento. El programa de seguimiento, si bien existen variaciones según los centros, incluye tacto rectal anual, medidas periódicas de PSA y realización de resonancia magnética y de biopsia cada dos años.

Una detallada inspección de los resultados del ensayo ERSPC permite constatar, por otro lado, que también hay diferencias en el porcentaje de pacientes con metástasis o bien con un PSA superior a 100 µg/L entre el grupo de cribado y el grupo control. Así, este porcentaje, a los 11 años de seguimiento, era del 2,6 % en el grupo de cribado y del 7,9 % en el grupo control (34), mientras que a los 16 años de seguimiento las cifras eran del 4 y del 9,6 % en cada uno de ambos grupos (33).

Ello sugiere un retraso en el diagnóstico del tumor cuando no se realiza el cribado con PSA, hecho que ya alertó a algunos profesionales tras la recomendación negativa respecto al cribado con PSA de la USPSTF en 2012 (27). Estos autores avanzaban el posible impacto negativo de esta recomendación en el pronóstico de la enfermedad (36,37). En efecto, se ha documentado un aumento del número de pacientes que debuta con metástasis en Estados Unidos entre 2004 y 2014, que ascendió de 1,9 a 2,4 casos por cada 100 000 habitantes, a la vez que se observó una disminución de la edad de presentación del CaP diseminado, que bajó de los 71 años a los 68 años a lo largo del período de tiempo estudiado (38).

Estos datos han contribuido a generar una opinión algo menos restrictiva sobre la oportunidad del cribado con

PSA, de manera que la USPSTF, en su recomendación de 2018, indicó que para hombres con una edad comprendida entre los 55 y los 69 años debería llegarse a una decisión compartida entre médico y paciente tras haber sido este correctamente informado de los beneficios y de los perjuicios del cribado (39).

## UTILIDAD DEL PSA EN LA PREDICCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Es bien conocida la falta de especificidad diagnóstica del PSA. Se han observado numerosos falsos positivos en pacientes con HBP o con prostatitis aguda, así como en pacientes con *shock* cardiogénico, probablemente en estos casos en relación a la isquemia que afecta a la próstata y motiva una importante destrucción celular, con la consiguiente liberación de PSA a la circulación sanguínea. Sin embargo, la especificidad del PSA es mayor en pacientes más jóvenes, cuando la próstata aún no ha empezado a agrandarse ni son frecuentes los episodios con síntomas del tracto urinario inferior. Por otro lado, el PSA, junto con otras proteasas, se ha relacionado con las etapas iniciales del desarrollo del CaP por su capacidad para liberar factores de crecimiento, entre los que se encuentra el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1), que hidroliza la matriz extracelular y facilita la invasión celular (40). Ambos factores, es decir, la elevada especificidad del PSA en sujetos jóvenes y su implicación en la fisiopatología del CaP, explicarían la capacidad del PSA para predecir el posterior diagnóstico de un CaP.

En este sentido, diversos estudios han relacionado una concentración ligeramente elevada de PSA en sujetos jóvenes con una mayor probabilidad de desarrollar un CaP a largo plazo. Los primeros resultados que lo sugirieron los presentaron en 1994 Stenmann y cols. (41), quienes señalaron que un PSA basal superior a 2,5 µg/L predecía la aparición de un CaP a lo largo de la década siguiente. La guía clínica de la European Association of Urology (EAU) viene recomendando desde 2010 la opción de ofrecer una estrategia de cribado adaptada al riesgo en función de un PSA basal (42). En aquel momento sugería que un intervalo de cribado cada 8 años sería suficiente para varones con un PSA basal inferior a 1 µg/L y que no serían necesarias más medidas de PSA en varones mayores de 75 años y un PSA basal inferior a 3 µg/L.

Esta opción viene refrendada por diversas publicaciones que han ido subrayando la capacidad predictiva del PSA. Destacan a este respecto dos estudios. El primero fue publicado por Vickers y cols. (43) tras evaluar a 1167 varones que formaban parte del Malmo Preventive Project, a los que se les hizo una extracción de sangre en 1981, cuando

tenían 60 años, y a quienes se siguió hasta los 85 años. A esta edad seguían vivos 398 sujetos, mientras que 668 habían muerto por causas no relacionadas con un CaP. Se diagnosticaron en total 43 casos de CaP con metástasis, mientras que se registraron 35 muertes debidas a CaP. Los autores comunican que la concentración sérica de PSA a los 60 años se relaciona tanto con la posterior aparición de metástasis como con la muerte por CaP. Asimismo, el 90 % de las muertes por CaP se produjo en individuos que tenían un PSA basal en el cuartil más elevado, que correspondió a una concentración de PSA superior a 2 µg/L. Además, se observó que los individuos con un PSA basal a los 60 años inferior a 1 µg/L tenían una probabilidad muy baja tanto de padecer un CaP con metástasis (0,5 %) como de morir por CaP (0,2 %).

El segundo trabajo que destaca lo publicó en 2020 Kovac y cols. (44). Se trata de un análisis secundario de los datos correspondientes a una cohorte de 10 968 varones de entre 55 y 60 años incluidos en el ensayo PLCO. El estudio, que cuenta con un tiempo de seguimiento de 13 años, documenta la asociación de la concentración basal de PSA con el riesgo a largo plazo de ser diagnosticado de un CaP clínicamente significativo. Así, la incidencia acumulada a los 13 años de un CaP clínicamente significativo fue del 0,4 % cuando la concentración de PSA era inferior a 0,49 µg/L; del 1,5 % cuando el PSA era de entre 0,5 y 0,99 µg/L; del 5,4 % cuando el PSA era de entre 1 y 1,99 µg/L; del 10,6 % cuando el PSA era de entre 2 y 2,99 µg/L; del 15,3 % cuando el PSA era de entre 3 y 3,99 µg/L, y, finalmente, del 29,5 % cuando el PSA era mayor de 3,99 µg/L. Se observaba la misma asociación con la concentración basal de PSA si se valoraba la incidencia de cualquier tipo de CaP en lugar de un CaP clínicamente significativo.

## UNA NUEVA ETAPA EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El 22 de enero de 2019 se presentaba en el Parlamento europeo, con la activa implicación de la EAU, el documento *Policy paper on PSA screening for Prostate Cancer* (45), en el que se plantea la necesidad de actualizar las recomendaciones vigentes y se hace un llamamiento a la Comisión Europea para considerar, con nuevas bases, el cribado poblacional del CaP.

Entre 2019 y 2021 se han publicado tres artículos que definen la posición de la EAU sobre el cribado del CaP (46-48). Se trata de una propuesta personalizada para cada individuo en función de una medida basal de PSA que abre una nueva etapa en el cribado del CaP y que intenta romper con la disyuntiva de entre cribar a todos los hom-



bres o no cribar a nadie. La medida de un PSA basal determina para cada individuo la periodicidad de las posteriores medidas que deberán realizarse. Cuando el PSA basal es menor a 1 µg/L, el PSA se medirá a los 5 años si el individuo tiene entre 50 y 59 años y dejará de medirse si su edad está entre 60 y 70 años. En caso de que la concentración de PSA basal esté entre 1 y 3 µg/L se repetirá la medición al cabo de 2-4 años.

En aquellos casos en que el PSA sea mayor de 3 µg/L deberá valorarse la probabilidad de que haya un CaP de alto riesgo mediante un nomograma de estratificación, que incluye la edad del paciente, la historia familiar de CaP, la densidad de PSA y el tacto rectal. En los pacientes con una elevada probabilidad de CaP de alto riesgo se realizará una resonancia magnética multiparamétrica que determinará si hay que realizar una biopsia de la próstata.

Siguiendo estas directrices, en septiembre de 2022, la Comisión Europea hizo pública una recomendación a los Estados miembros encaminada a implementar, teniendo en cuenta las particularidades de cada Estado, programas organizados para el cribado del CaP para hombres de hasta 70 años sobre la base de la determinación de PSA en combinación con la resonancia magnética (49).

## BIOMARCADORES EMERGENTES EN LA DETECCIÓN Y EN EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

En el curso de los últimos años se han descrito nuevos biomarcadores con utilidad en la detección y en el pronóstico del CaP, entre los que destacan el índice de salud prostática (PHI), *4kscore* y el test S3M. Estos nuevos biomarcadores deben no solo superar las prestaciones ofrecidas por el PSA, sino también encontrar un espacio en el nuevo escenario que ha ido definiéndose con la incorporación de la resonancia magnética multiparamétrica como una herramienta indispensable en la detección del CaP. Por otro lado, su implementación ya no responde al intento de contribuir a diagnosticar CaP, sino, más específicamente, a detectar CaP clínicamente significativo.

La mayoría de estos nuevos biomarcadores, de hecho verdaderos algoritmos, siguen incorporando la medida del PSA, ahora combinado con otros biomarcadores de nueva descripción que, a menudo, está estrechamente relacionados con el propio PSA, como la calicreína humana de tipo 2 (hk2), que tiene una estrecha homología con el PSA, o las diversas fracciones del PSA libre, que se han descrito en el curso de los últimos años, lo que muestra que esta molécula es mucho más compleja que lo que inicialmente se había pensado.

Existen tres isoformas del PSA, todas ellas enzimáticamente inactivas, denominadas BPSA, PSA intacto (iPSA) y proPSA. A su vez, hay diversas formas truncadas del proPSA. La forma nativa es el [-7] proPSA, formada a partir del preproPSA, que contiene en el extremo N-terminal un péptido prolíder de 7 aminoácidos que, por acción de las calicreínas hk2 y hk4, da lugar al PSA maduro. Por otro lado, a partir de [-7] proPSA se forman otras subfracciones, conocidas como [-2], [-4] y [-5] proPSA. Finalmente, tanto el BPSA, relacionado con patología benigna, como el iPSA derivan del propio PSA (Fig. 2). Se detallan a continuación tres de los biomarcadores que se han propuesto para mejorar la especificidad del PSA.

### 4kscore

El test *4kscore*, también denominado test de 4 calicreínas, lo ha comercializado la compañía Opko Health con la finalidad de detectar precozmente CaP de alto grado, es decir, con un grado de Gleason 7 o superior (categoría ISUP 2 o superior). En este sentido, su implementación ha impulsado un cambio de paradigma en la utilización de los biomarcadores para la detección del CaP con objeto de superar los problemas derivados del sobrediagnóstico y del sobretratamiento de este tumor.

El test *4kscore*, que actualmente ya dispone de la aprobación de la FDA, incluye la medida de PSA total, PSA libre, iPSA y hk2, que se combinan con la edad del paciente, el resultado del tacto rectal y, en caso de haberlo, con el resultado negativo de una biopsia previa.

Diversos estudios retrospectivos publicados entre 2008 y 2011 por un equipo encabezado por Hans Lilja y Andrew Vickers, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, mostraron que el test de 4 calicreínas, con o sin tacto rectal, tiene una mayor eficacia diagnóstica que el PSA, con áreas bajo la curva que en algunos estudios se acercaban a un área de 0,9 o incluso superaban un área de 0,9 cuando se incluía el tacto rectal (50).

Un estudio prospectivo realizado en 26 centros norteamericanos y publicado en 2015 confirmó los resultados comunicados previamente (51). Este estudio ofrece un área bajo la curva de 0,821 (IC 95 %, 0,79-0,85) y propone un valor discriminante del 6 %, con el que se evitan el 60 % de las biopsias y tan solo se deja de detectar el 1,3 % de los CaP de alto riesgo. Es interesante señalar que los resultados del test *4kscore* se relacionan con la probabilidad de desarrollar un CaP diseminado a largo plazo (52). Finalmente, el test *4kscore* ha mostrado ser complementario a los resultados obtenidos mediante resonancia magnética multiparamétrica. En este sentido, por ejemplo, Almeida y cols. (53) han indicado que *4kscore* permite seleccionar

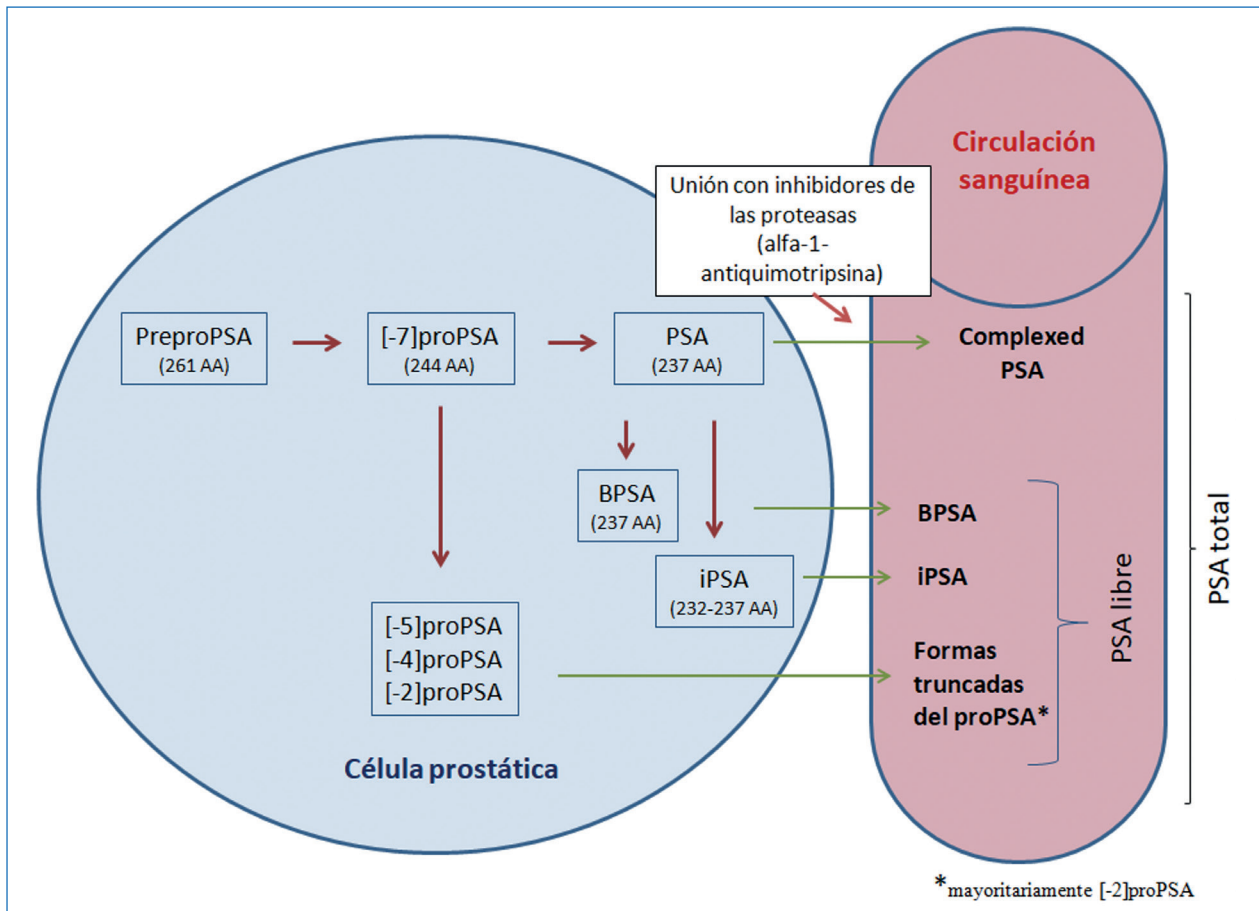


Fig. 2. Isoformas del PSA

un grupo de pacientes al que debería realizársele la biopsia cuando la resonancia es negativa o indeterminada.

### Índice de salud prostática

El índice de salud prostático, conocido por sus siglas en inglés (PHI), es un test desarrollado por Beckman Coulter que incluye la medida de PSA, PSA libre y [-2] proPSA (también denominado p2PSA) mediante la fórmula  $(p2PSA/PSA \text{ libre}) \times \sqrt{PSA \text{ total}}$ . El test PHI fue aprobado por la FDA en junio de 2012 para decidir la realización de una biopsia de la próstata en varones mayores de 50 años, con PSA entre 4 y 10  $\mu\text{g/L}$  y TR negativo.

Su utilidad en la detección del CaP viene avalada por estudios realizados por diversos investigadores que subrayan que tienen una mayor eficacia diagnóstica que PSA y %PSA libre (50). Resultados recientes publicados por nuestro grupo muestran que PHI es especialmente eficaz en la detección de CaP con un grado intermedio o alto de progresión en pacientes con una próstata pequeña o mediana. Se observan áreas bajo la curva de 0,843 cuando el volumen calculado de la glándula es inferior a 36  $\text{cm}^3$  y de 0,763

cuando el volumen de la glándula está entre 36 y 50  $\text{cm}^3$ . Además, este estudio muestra que la utilidad de PHI no difiere mucho cuando el volumen se estima mediante tacto rectal, con áreas bajo la curva de 0,817 y 0,759 para próstatas pequeñas y medianas, respectivamente (54).

Por otro lado, PHI se relaciona con la agresividad del tumor. Los resultados del test son más elevados cuando el grado de Gleason del tumor es 7 o mayor (categoría ISUP 2 o superior). Es interesante también resaltar que Maxeiner y cols. (55), al analizar una serie de 437 pacientes tratados con prostatectomía radical, han observado la capacidad de PHI para predecir la aparición de recidiva bioquímica, que se observó en 87 de los pacientes.

Finalmente, diversos autores han mostrado la complementariedad de PHI con la resonancia magnética. Así, Druskin y cols. (56) observan que el área bajo la curva aumenta de 0,83 a 0,90 cuando la densidad de PHI (cociente entre PHI y el volumen de la próstata) se añade a un modelo base que incorpora la edad, la existencia de una biopsia negativa previa y el resultado de la resonancia magnética. Y de forma semejante, Gnanapragasam y cols. (57) indican que el área bajo la curva de un modelo basado en resonancia magnética y PSA se incrementa desde 0,69 hasta 0,75 con la inclusión de PHI.



## Test S3M

El test S3M (denominado también Estocolmo 3 y STHLM3) ha sido desarrollado en el Instituto Karolinska con el objetivo de detectar CaP clínicamente significativo. El test incluye la medida de cinco proteínas plasmáticas mediante un inmunoensayo multiplex (PSA total, PSA libre, hK2, citocina inhibidora de macrófagos de tipo 1 y  $\beta$ -microseminoproteína) junto a un panel de 254 polimorfismos de nucleótidos simples. Los datos de estos biomarcadores se analizan junto con datos demográficos y clínicos del paciente (edad, historia familiar y biopsias prostáticas previas) para ofrecer un riesgo de padecer un CaP clínicamente significativo y, por tanto, indicar la realización de una biopsia.

Un amplio estudio prospectivo (58) que ha incluido a 59 159 hombres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años ha mostrado que el área bajo la curva obtenida para S3M en la detección de CaP de alto grado supera ampliamente la observada para PSA (0,75 frente a 0,58). Igualmente, el estudio resalta que el algoritmo S3M permite reducir en un 34 % las biopsias que serían necesarias en función de la concentración de PSA medida en estos pacientes.

Más recientemente se han publicado los datos de un estudio realizado en un área de Atención Primaria en Noruega con la participación de 4784 individuos en el que se valoran los resultados de la sustitución de la medida de PSA por S3M. El estudio indica que SM3 permite aumentar el porcentaje de pacientes diagnosticados con un CaP clínicamente significativo desde el 42 % hasta el 65 % (59). Además, según este estudio, el empleo de S3M en sustitución de PSA disminuye el porcentaje de tumores clínicamente no significativos que se diagnostican desde el 58 % hasta el 35 %.

Por otro lado, se ha observado que el algoritmo S3M y la resonancia magnética multiparamétrica son pruebas complementarias que permiten reducir el número de biopsias sin disminuir la sensibilidad en la detección de tumores con un grado de Gleason 7 o superior (categoría ISUP 2 o superior) (60).

## CONCLUSIONES

Los falsos positivos de PSA, de los que derivan un gran número de biopsias negativas, junto al sobrediagnóstico y el sobret ratamiento del CaP que resultan de la implantación del cribado del CaP con PSA, han sido los dos grandes desafíos que han planteado las distintas estrategias de detección precoz del CaP que se han ensayado en los úl-

timos años. Actualmente, encontramos un escenario bastante distinto al de hace unos años. Por un lado, la vigilancia activa permite soslayar los problemas derivados del sobret ratamiento; por otro, la resonancia magnética multiparamétrica ha supuesto una mejora sustancial en la detección del CaP.

Asimismo, se han planteado nuevas estrategias de cribado basadas en PSA que pretenden superar la disyuntiva entre cribar a todos los hombres o no cribar a nadie a través de un cribado inteligente que optimice el balance entre beneficios y perjuicios. La opción de la EAU consistente en ofrecer un cribado personalizado en función de un PSA basal va en esta dirección.

En los últimos años, finalmente, se han descrito nuevos biomarcadores que, según los resultados publicados hasta el momento, no solo ofrecen un ahorro en el número de biopsias realizadas, manteniendo la tasa de diagnósticos, sino que además se dirigen específicamente a detectar el CaP clínicamente significativo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
2. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA, Witebsky E. Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970;104:1329-39.
3. Crawford D, Waxman S. The history of Prostate Specific Antigen. En: Brawer MK, editor. *Prostate Specific Antigen*. New York-Basel: Marcel Dekker, 2001. p 1-8.
4. Yu H, Diamandis EP. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):1004-8.
5. Filella X, Molina R, Alcover J, Carretero P, Ballesta AM. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women. *Int J Cancer* 1996;68:424-7. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19961115)68:4<424::AID-IJC4>3.0.CO;2-2
6. Wu ZH, Tang Y, Niu X, Pu FF, Xiao XY, Kong W. Prostatic-specific antigen (PSA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a meta-analysis. *Ovarian Res* 2019;12(1):94. DOI: 10.1186/s13048-019-0569-2
7. Stephan C, Klaas M, Müller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52:59-64. DOI: 10.1373/clinchem.2005.059170
8. Fojl L, Filella X, Alcover J, JM, Escudero JM, Molina R. Variability of assay methods for total and free PSA after WHO standardization. *Tumour Biol* 2014;35:1867-73. DOI: 10.1007/s13277-013-1249-2
9. Boegemann M, Arsov C, Hadaschik B, Herkommer K, Imkamp F, Nofer JR, et al. Discordant prostate specific antigen test results despite WHO assay standardization. *Int J Biol Markers* 2018;33:275-82. DOI: 10.1177/1724600818754750
10. Filella X, Albaladejo MD, Allué JA, Castaño MA, Morell-García D, Ruiz MÀ, et al. Prostate cancer screening: guidelines review and laboratory issues. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1474-87. DOI: 10.1515/cclm-2018-1252.
11. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20. DOI: 10.1001/jama.1992.03480160073037

12. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, Lilja H, Thompson IM. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:462-9. DOI: 10.1093/jnci/djr028
13. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute GG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
14. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37393-7
15. Lilja H, Christensson A, Dahlin U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25. DOI: 10.1093/clinchem/37.9.1618
16. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between Prostate-specific antigen and alfa-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.
17. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology* 2006;67:762-8. DOI: 10.1016/j.urology.2005.10.052
18. Braver MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson DD, Morris DL, Yeung KK, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372-8. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00241-6
19. Filella X, Alcover J, Molina R, Ballesta AM. Antígeno prostático específico y sus formas moleculares. En: Resel Estévez, Moreno Sierra J, editores. *Tratado de Oncología Urológica*. Tomo II. Madrid: Grupo Saned; 2003. p. 729-35.
20. Filella X, Truan D, Alcover J, Gutiérrez R, Molina R, Coca F, et al. Complexed prostate-specific antigen for the detection of prostate cancer. *Anticancer Res* 2004;24:4181-5.
21. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1164-72. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.6.1164
22. Mottet N, Cornford PC, Van den Bergh, RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. EAU-EANM-ESTRO- ESUR- SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2023 [consultado el 12-01-2024]. Disponible en: [https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023\\_2023-06-13-141145.pdf](https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf)
23. National Cancer Comprehensive Network. NCCN Prostate Cancer Guidelines Version 4-2023 [consultado el 12-01-2024]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
24. Cooperberg MR, Meeks W, Fang R, Gaylis FD, Catalona WJ, Makarov DV. Time Trends and Variation in the Use of Active Surveillance for Management of Low-risk Prostate Cancer in the US. *JAMA Netw Open* 2023;6:e231439. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1439
25. Filella X. Utilidad del PSA en el cribado del cáncer de próstata en la perspectiva de la medicina personalizada. *Revista de Medicina de Laboratorio* 2022;3:63-73. DOI: 10.20960/revmedlab.00129
26. Chou R, Crosswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762-71. DOI: 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00375
27. Moyer VA. US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459
28. Livingston CJ, Freeman RJ, Mohammad A, Costales VC, Titus TM, Harvey BJ, et al. Choosing Wisely® in preventive medicine: the American College of Preventive Medicine's Top 5 List of Recommendations. *Am J Prev Med* 2016;51:141-9. DOI: 10.1016/j.amepre.2016.03.009
29. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Estado de la evidencia y recomendaciones sobre actividades de cribado en el SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social, 2019 [consultado el 14-01-2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/ActividadesDeCribadoSNS2019.pdf>
30. Brenes Bermúdez FJ, Alcántara Montero A. ¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata? *Semergen* 2017;43:100-8. DOI:10.1016/j.semurg.2016.01.014
31. Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina del Laboratorio. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. Cámara Hernández V, González Pereira N (coordinadoras) Madrid: Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina del Laboratorio; 2021 [consultado el 20-01-2023]. Disponible en: [https://www.aebm.org/images/activos/publicaciones/2021/Decisiones-inteligentes-desde-el-laboratorio-2-ed-2021\\_compressed.pdf](https://www.aebm.org/images/activos/publicaciones/2021/Decisiones-inteligentes-desde-el-laboratorio-2-ed-2021_compressed.pdf)
32. Grubb RL, Pinsky P, Prorok PC, Andriole GL. Screening for cancer: lessons learned from the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68:545-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.026
33. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43-51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.009
34. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1113135
35. Klotz L. Overdiagnosis in urologic cancer: for World Journal of Urology Symposium on active surveillance in prostate and renal cancer. *World J Urol* 2022;40:1-8. DOI: 10.1007/s00345-020-03523-2
36. Gulati R, Tsodikov A, Etzioni R, Hunter-Merrill RA, Gore JL, Mariotto AB, et al. Expected population impacts of discontinued prostate-specific antigen screening. *Cancer* 2014;120:3519-26. DOI: 10.1002/cncr.28932
37. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL 3rd, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force 'D' recommendation on prostate cancer screening and staging. *Curr Opin Urol* 2017;27:205-9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000383
38. Bandini M, Mazzone E, Preisser F, Nazzari S, Zaffuto E, Marchioni M, et al. Increase in the Annual Rate of Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Contemporary Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. *Eur Urol Oncol* 2018;1:314-20. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.013
39. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319:1901-13. DOI: 10.1001/jama.2018.3710
40. Stenman UH. Does PSA cause prostate cancer or prevent its growth. 5th Annual International Symposium on Kallikreins and Kallikrein-Related Peptidases, Toronto, 2013. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(7):eA21-eA48. DOI: 10.1515/cclm-2014-0340
41. Stenman UH, Leinonen J, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with  $\alpha$ 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344:1594-98. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90405-7
42. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.039
43. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521. DOI: 10.1136/bmj.c4521
44. Kovac E, Carlsson SV, Lilja H, Hugosson J, Kattan MW, Holmberg E, et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level with Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1919284. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19284

45. Policy Paper on PSA screening for Prostate Cancer. Has the time come to reconsider structured population-based PSA screening for prostate cancer? [consultado el 24-01-2023]. Disponible en: [https://www.europa-uomo.org/wp-content/uploads/2020/03/71706\\_EAU\\_policy-briefing\\_PSA.pdf](https://www.europa-uomo.org/wp-content/uploads/2020/03/71706_EAU_policy-briefing_PSA.pdf)
46. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, Briganti A, Catto JWF, Chapple CR, et al. Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol* 2019;76:142-50. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.033
47. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. Early Detection of Prostate Cancer in 2020 and Beyond: Facts and Recommendations for the European Union and the European Commission. *Eur Urol* 2021;79:327-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.010
48. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JWF, N'Dow J, Sørnksen J, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol* 2021;80:703-11. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.07.024
49. ANNEX to the Proposal for a Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: a new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC [consultado el 27-01-2023]. Disponible en: [https://health.ec.europa.eu/publications/annex-proposal-council-recommendation-cr-strengthening-prevention-through-early-detection-new\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/annex-proposal-council-recommendation-cr-strengthening-prevention-through-early-detection-new_en)
50. Filella X, Foj L. Emerging biomarkers in the detection and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:963-73. DOI: 10.1515/cclm-2014-0988
51. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A Multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:464-70. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.021
52. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, et al. Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case-Control Study. *Eur Urol* 2015;68:207-13. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.009
53. de Almeida S R Jr, Thomas J, Mason MM, Becerra MF, Merhe A, Reis IM, et al. S. Optimum threshold of the 4Kscore for biopsy in men with negative or indeterminate multiparametric magnetic resonance imaging. *BJUI Compass* 2023;4:591-6. DOI: 10.1002/bco.2.235
54. Filella X, Foj L, Wijngaard R, Luque P. Value of PHI and PHID in the detection of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Clin Chim Acta* 2022;531:277-82. DOI: 10.1016/j.cca.2022.04.992
55. Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, Friedersdorff F, Miller K, Jung K, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy - analysis in 437 patients. *Oncotarget* 2017;8:79279-88. DOI: 10.18632/oncotarget.17476
56. Druskin SC, Tosoian JJ, Young A, Collica S, Srivastava A, Ghabili K, et al. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 2018;121:619-26. DOI: 10.1111/bju.14098
57. Gnanapragasam VJ, Burling K, George A, Stearn S, Warren A, Barrett T, et al. The Prostate Health Index adds predictive value to multiparametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep* 2016;6:35364. DOI: 10.1038/srep35364
58. Ström P, Nordström T, Aly M, Egevad L, Grönberg H, Eklund M. The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. *Eur Urol* 2018;74:204-10. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.12.028
59. Viste E, Vinje CA, Lid TG, Skeie S, Evjen-Olsen Ø, Nordström T, et al. Effects of replacing PSA with Stockholm3 for diagnosis of clinically significant prostate cancer in a healthcare system - the Stavanger experience. *Scand J Prim Health Care* 2020;38:315-22. DOI: 10.1080/02813432.2020.1802139
60. Grönberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jäderling F, Adolfsson J, et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol* 2018;74:722-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.022

# Principios de la cirugía del cáncer de próstata

María Isabel Galante Romo, Enrique Redondo González, Jesús Moreno Sierra

Servicio de Urología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## Palabras clave:

Cáncer de próstata.  
Prostatectomía  
robótica. Resultados  
oncológicos.  
Prostatectomía.  
Resultados  
funcionales.  
Prostatectomía.  
Técnicas quirúrgicas  
robóticas

## Resumen

La prostatectomía radical laparoscópica asistida por robot (PRLAR) se ha convertido en la técnica quirúrgica más utilizada para el tratamiento del cáncer de próstata localizado. Nuevas tecnologías y técnicas quirúrgicas han modificado la cirugía en los últimos años.

Además, estudios recientes proponen distintas modificaciones para mejorar los resultados funcionales y la calidad de vida posoperatoria en los pacientes con cáncer de próstata.

Con este artículo resumimos la evidencia en cuanto a resultados oncológicos, funcionales y perioperatorios de la PRLAR, así como una visión de las últimas modificaciones en cuanto a técnica quirúrgica.

## Keywords:

Prostate cancer.  
Robot-assisted  
radical prostatectomy.  
Oncological  
outcomes.  
Prostatectomy.  
Functional outcomes.  
Robotic surgical  
techniques.

## Abstract

Robot-assisted radical prostatectomy (RARP) has become the most widely used surgical approach for radical prostatectomy (RP) in the treatment of localized prostate cancer. Novel technologies and surgical techniques have revolutionized urological surgery in recent years.

Moreover, recent studies have proposed technical modifications of RARP to improve functional outcomes and postoperative quality of life of prostate cancer patients.

In this review we want to summarize the current evidence on oncological, functional, and perioperative outcomes of RARP, and to provide a framework on the latest and most relevant updates on RARP surgical technique modifications.

---

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Galante Romo MI, Redondo González E, Moreno Sierra J. Principios de la cirugía del cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(5):238-246

DOI: 10.20960/revcancer.00060

©Copyright 2023 Arán Ediciones SL. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).  
[Rev Cáncer 2023;37(5):238-246]

## Correspondencia:

María Isabel Galante Romo. Servicio de Urología.  
Hospital Clínico San Carlos. C/ Calle Profesor  
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid  
e-mail: [mariaisabel.galante@salud.madrid.org](mailto:mariaisabel.galante@salud.madrid.org)

## INTRODUCCIÓN

En el año 2000, la FDA aprobó el uso del sistema robótico Da Vinci para la cirugía en humanos, y sería un año después cuando se aprobó su utilización para la cirugía urológica. Desde entonces, la expansión de la cirugía robótica ha sido muy rápida, aunque es cierto que en España su desarrollo ha sido más lento que en muchos países europeos. La llegada de la cirugía robótica ha cambiado el abordaje quirúrgico tradicional del cáncer de próstata (CaP). Actualmente es la técnica quirúrgica de elección para la realización de la prostatectomía radical (PR), de ahí que a partir de este momento hagamos referencia fundamentalmente a la prostatectomía radical asistida por robot Da Vinci (PRAR).

Las ventajas que aporta el robot a la cirugía convencional son, fundamentalmente, la visión en 3D y la mayor precisión del sistema, puesto que evita el temblor esencial del cirujano, lo que incrementa la estabilidad. El sistema EndoWrist (articulación del instrumento) permite una mayor capacidad de movimiento y de maniobrabilidad que la muñeca humana. Esto, unido a una visión y una precisión mejores, hace la cirugía robótica un instrumento casi perfecto para la cirugía, mejorando con mucho las cualidades de la cirugía laparoscópica convencional.

Las primeras prostatectomías radicales asistidas por robot las llevaron a cabo los urólogos Abbou (Francia) y Binder (Alemania) en 2001 (1,2). En los Estados Unidos, el primer procedimiento descrito y publicado vino de la mano del Vattikuti Institute of Urology en Detroit, por el Profesor Vallancien (3,4). Sería esta institución la que daría su nombre a la técnica que se empezó a expandir en los primeros centros. Posteriormente, el equipo de este Instituto, liderado por el doctor Menon, describió su técnica, a partir de la cual otros muchos urólogos han desarrollado modificaciones sobre la base de su propia experiencia y preferencias (5,6).

No tardaron en mostrarse diferencias significativas en cuanto a resultados perioperatorios se refiere: menor sangrado quirúrgico, menor incidencia de trombosis, fístulas urinarias, menor estenosis de la anastomosis y una mejor recuperación quirúrgicas se demostraron ya en los primeros casos (7). No obstante, hasta la actualidad, las diferentes técnicas presentan resultados oncológicos y funcionales similares.

También el sistema robótico Da Vinci ha evolucionado con el tiempo. La plataforma XI es la más avanzada disponible en el mercado; el sistema SP (Single Port), la plataforma más innovadora. Recientemente se ha presentado la plataforma dV5 en Estados Unidos.

La situación de la prostatectomía radical en España y en el resto de Europa es muy variopinta, puesto que no todos los centros disponen de sistemas robóticos y, por lo tanto, en muchos centros se mantiene la prostatectomía radical laparoscópica o incluso la abierta como técnica de elección. Por el contrario, no son pocos los centros que ya disponen de varios sistemas robóticos o incluso de plataformas robóticas distintas al sistema Da Vinci.

Hay diversos estudios observacionales, no aleatorizados y revisiones sistemáticas y metaanálisis que hacen referencia a las ventajas funcionales de la PRAR frente a la cirugía abierta (PRA). La mayor parte de los estudios refiere mejores resultados perioperatorios para el abordaje robótico, como pérdida sanguínea, menor índice de transfusiones o menor tiempo sondaje, así como una menor estancia hospitalaria y una recuperación más rápida de las actividades de la vida diaria. Sin embargo, son muchos los estudios observacionales y metaanálisis que comparan los resultados oncológicos entre PRAR y PRA sin encontrar claras diferencias. Algo similar ocurre con los beneficios funcionales, si bien es cierto que la recuperación tanto de continencia como de disfunción eréctil son más precoces con la cirugía robótica.

Permanentemente intentan desarrollarse variantes técnicas que implementen los resultados funcionales sin que se produzca un detrimento de los oncológicos y que contribuyan, por lo tanto, a la calidad de vida de los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

En esta publicación resumimos los resultados oncológicos y funcionales relacionados con la cirugía robótica, así como las distintas modificaciones técnicas que se han desarrollado para implementarlas. Asimismo, daremos una breve pincelada sobre los distintos dispositivos que están implementándose en la actualidad.

## INDICACIONES

El objetivo final de la prostatectomía radical es la erradicación completa del cáncer preservando en la medida de lo posible la continencia y la función sexual (capacidad de erección). El procedimiento se resume en extirpar toda la glándula prostática y las vesículas seminales con la cápsula prostática. Posteriormente se procede a la anastomosis vesicouretral. Se recomienda un mínimo de 6 semanas entre el diagnóstico (biopsia prostática) y la realización de la prostatectomía radical, así como que este tiempo no sea superior a los 3 meses.

Se han desarrollado tres ensayos clínicos aleatorizados, que se resumen en la tabla I, que sintetizan los resultados

oncológicos de la prostatectomía radical (8-10). Un metaanálisis basado en los hallazgos de SPCG-4, PIVOT y ProtecT demostró un beneficio de la PR sobre la observación con una disminución significativa del riesgo de muerte (9 %) y de progresión de enfermedad del 43 % (11).

La prostatectomía radical tiene fundamentalmente su indicación en varones con cáncer de próstata de riesgo intermedio con una supervivencia estimada superior a 10 años, así como en pacientes con CAP de bajo riesgo que no sean candidatos a vigilancia activa o bien la rechacen. Hoy en día, las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (EAU) recomiendan la vigilancia activa como primera opción para pacientes con CaP de bajo riesgo (T1c-2a Gleason < 7, antígeno prostático específico [PSA] < 10 ng/ml) (12).

En pacientes de riesgo intermedio (cT2b o Gleason = 7 o un PSA de 10-20 ng/ml) la prostatectomía radical es, junto con las distintas modalidades de radioterapia, una alternativa de tratamiento. No hay un límite de edad claro para la realización de una cirugía, si bien se ha considerado la edad de 75 años como un umbral para la cirugía porque no supone una clara ventaja frente a la radioterapia.

Es un tema de debate la opción quirúrgica en pacientes de alto riesgo (cT2c-T3 o Gleason > 7 o PSA > 20 ng/ml), a los que debe informarse de la posibilidad de recibir radioterapia como tratamiento multimodal que precise de radioterapia de rescate asociada o no a tratamiento hormonal. Un caso aparte son los tumores de muy alto riesgo (posible afectación ganglionar y extraprostática), que son tema de debate en la actualidad en el contexto de tratamientos adyuvantes a la cirugía.

En los pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto debe realizarse, además, linfadenectomía pélvica extendida si el riesgo estimado de metástasis ganglionares excede el 5 %, según los nomogramas (13,14) (nomogramas de Briganti, MSKCC), o el 7 % si se utiliza el nomograma de Gandaglia y cols., que incorpora biopsias guiadas por resonancia magnética (15). En todos los demás casos puede omitirse la linfadenectomía, lo que significa aceptar un riesgo bajo de perder ganglios positivos. El riesgo de ganglios positivos en el CaP de riesgo intermedio oscila entre el 3,7 % y el 20,1 %. Los datos preliminares en pacientes sometidos a PET-PSMA para la estadificación muestran un PET con PSMA para la estadificación; sin embargo, hoy en día no se recomienda su uso en la práctica clínica (16).

Se han descrito distintos tipos de disección al no existir unanimidad en lo que se refiere a su extensión anatómica: la linfadenectomía limitada a la fosa obturatriz, la linfadenectomía estándar (fosa obturatriz y los ganglios ilíacos externos) y la linfadenectomía ampliada, que incluye los ganglios de la fosa obturatriz, ilíacos externos e internos y los ganglios de la iliaca común hasta el cruce del uréter sobre la iliaca. La linfadenectomía ampliada o extendida es la que se recomienda en la actualidad en los casos seleccionados.

## CONTRAINDICACIONES

Las principales contraindicaciones de la PRAR son las mismas que las de cualquier cirugía abdominal laparoscópica. Contraindicaciones absolutas y relativas se resumen en la tabla II.

**Tabla I.** Resultados oncológicos de la prostatectomía radical en cáncer de próstata organoconfinado en ensayo clínico

Ensayo	Periodo	Seguimiento (m)	Riesgo	CSS (%)
SPCG-4	1989-1999	283	Bajo-intermedio	80,4 (a 23años)
PIVOT	1994-2002	152	Bajo-intermedio	95,9 91,5 (a 19,5 años)
ProtecT	1999-2009	120	↑↑ Bajo Intermedio	99 (a 10 años)

**Tabla II.** Contraindicaciones absolutas y relativas de la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica)

Absolutas	Relativas
- Presión intracraneal elevada	- EPOC severo (FEV1 ≤ 50 %)
- La presión intraocular elevada no corregida	- Cirugía abdominal compleja
- Enfermedad isquémica inestable del corazón	- Radioterapia pélvica que incluya recto
- Enfermedad valvular	- Traumatismo pélvico mayor previo
- Fracción eyección ventrículo izquierdo < 15 %	- Diálisis peritoneal
- Trastornos de coagulación no corregidos	- Obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> )



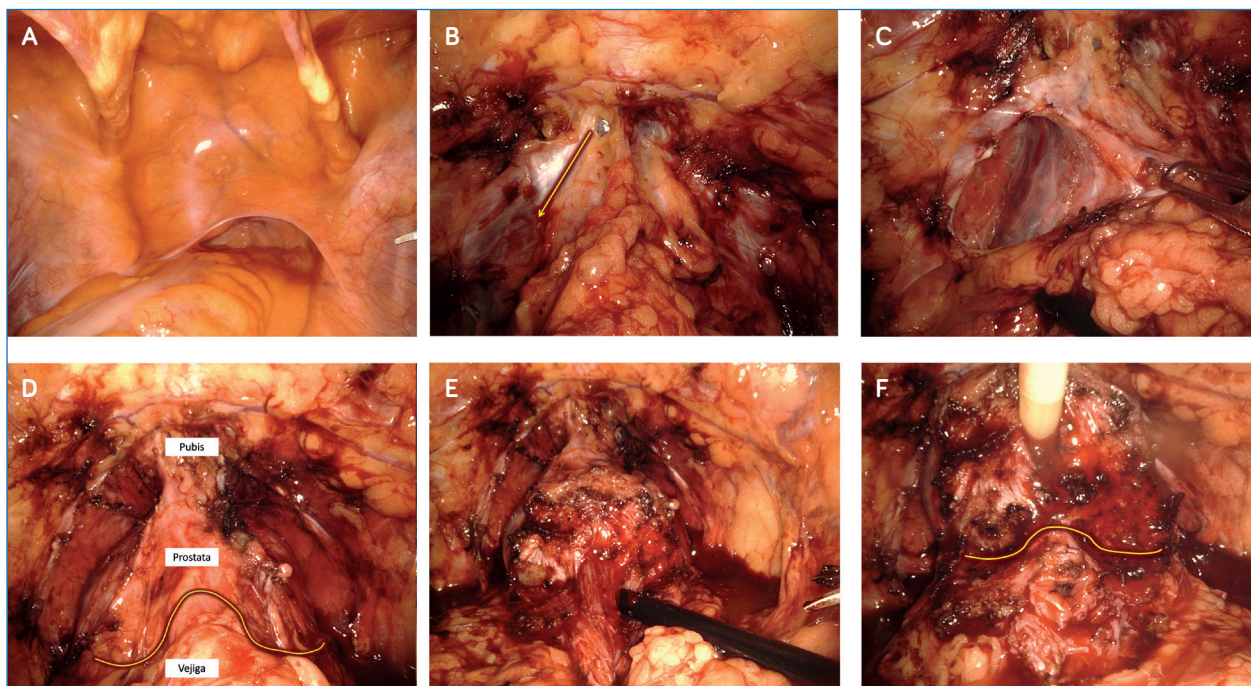
Se consideran procedimientos de mayor complejidad los pacientes sometidos previamente a procedimientos sobre la próstata, tanto en relación con problemas obstructivos (resecciones, enucleaciones, láser, etc.) como en pacientes con tratamientos previos para el cáncer de próstata (radioterapia, braquiterapia, crioterapia, electroporación, etc.). Asimismo, son factores que incrementan la complejidad de la intervención pacientes sometidos previamente a radioterapia por distintos motivos y que hayan incluido el plano rectal en el campo de tratamiento y pacientes sometidos a cirugías abdominales complejas o con complicaciones abdominales (peritonitis, abscesos, dehiscencias anastomóticas, etc.). La anatomía prostática *per se* (lóbulo mediano grande y volumen prostático > 150 cm<sup>3</sup>) puede suponer un incremento en las complicaciones quirúrgicas, sobre todo en lo que se refiere a la preservación de la anatomía del cuello vesical o a la preservación de los nervios erectores. Si bien en ningún caso suponen una contraindicación, los pacientes deben ser informados de la mayor incidencia de disfunción eréctil o problemas de continencia inmediata tras la cirugía.

### TÉCNICA QUIRÚRGICA

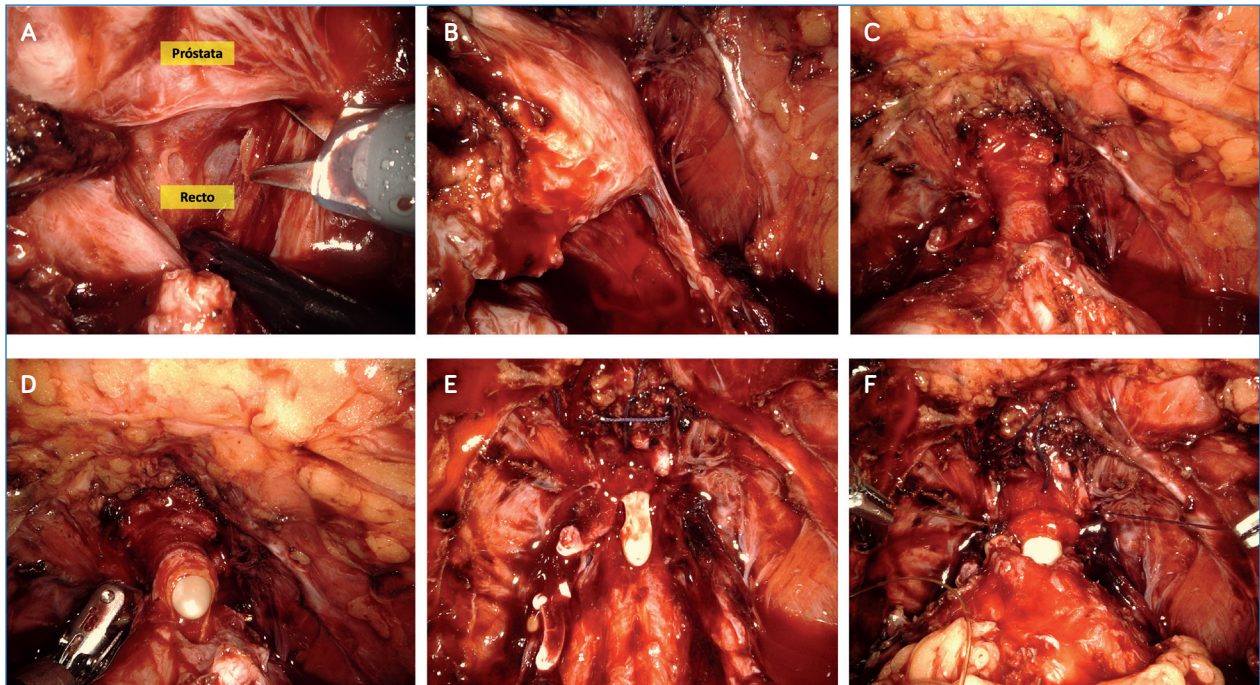
Los abordajes quirúrgicos se han expandido desde abordajes abiertos perineales y retropúbicos hasta las técnicas laparoscópicas y asistidas por robot. El desarrollo del puerto único robótico es una de las últimas innovaciones técnicas.

Las variaciones técnicas posiblemente sean tan amplias como el número de cirujanos que realizan la intervención. De forma global, describimos en las figuras 1 y 2 la técnica quirúrgica básica que realizamos en nuestro centro (17):

- Colocación de 4 trócares robóticos de 8 mm, uno de ellos supraumbilical, para la introducción de la óptica. En nuestro caso, mayoritariamente utilizamos la óptima de 30°, si bien es elección del cirujano y depende en ocasiones del momento de la cirugía. Puede intercambiarse por una de 0° cuando se considere oportuno. Usamos dos trocacos accesorios de 10 y 5 mm, respectivamente, a derecha e izquierda del trocar derecho del robot.
- Incisión del peritoneo para la entrada al espacio de Retzius (espacio anterior de la vejiga); se extiende en ambos lados en forma de U invertida hasta alcanzar el nivel de los conductos deferentes. Se retira la grasa periprostática y la capa de grasa que cubre la fascia endopélvica. En este momento puede optarse por la apertura de la fascia endopélvica o bien por su preservación, sobre todo en pacientes en los que se opte por hacer la preservación de paquetes neurovasculares. En caso de que no se opte por la apertura de la fascia endopélvica, pasaremos directamente al siguiente paso.
- Apertura del cuello con su preservación, intentando conseguir un calibre similar al de la uretra, pues consideramos que es uno de los factores que pueden contribuir a la continencia y a su recuperación precoz.

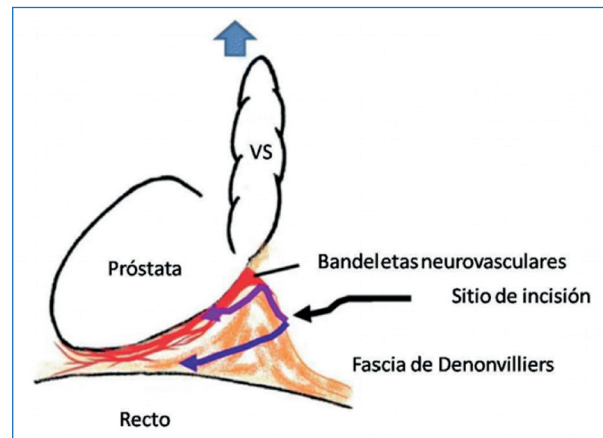


**Fig. 1.** De izquierda a derecha. Arriba: A. Identificación de puntos de referencia (ligamentos umbilicales, fondo de saco de Douglas y arterias ilíacas). B. Liberación de la cara anterior prostática y de la fascia endopélvica. C. Apertura de la fascia endopélvica. Abajo: D. Anatomía tras apertura de la fascia endopélvica bilateral. Identificación de cuello vesical. E. Liberación del cuello vesical con su preservación. F. Sección completa del cuello vesical.



**Fig. 2.** De izquierda a derecha. Arriba: A. Apertura posterior Denonvilliers. Identificación del plano intrafascial. B. Liberación del paquete neurovascular. C. Liberación hasta el ápex prostático. Abajo: D. Sección uretral. E. Lecho quirúrgico con preservación de PNV bilateral. F. Anastomosis uretrovesical con doble sutura continúa barbada (Van Velthoven).

- Apertura anterior de la fascia de Denonvilliers para exponer los deferentes y las vesículas seminales. Una vez diseado y seccionado el deferente, se libera la vesícula seminal hasta la punta. Una vez liberadas las vesículas seminales, se incide en la fascia posterior del Denonvilliers y comienza la disección de los paquetes neurovasculares (PNV).
- Incisión posterior de la fascia de Denonvilliers y disección de los pedículos prostáticos. Para evitar su lesión, es fundamental realizar una disección lo más anatómica posible, intrafascial y evitando al máximo la energía para la coagulación. Por ello, muchos grupos optan por la colocación de clips hemostáticos. No deben colocarse clips en la región apical debido a su posible migración a través de la anastomosis vesicouretral.
- La fascia de Denonvilliers, que se divide en el borde posero lateral de la próstata en una hoja anterior y otra posterior alrededor de la bandeleta neurovascular. Mientras que la hoja anterior se convierte en la fascia prostática, la posterior continúa su curso sobre el recto, limitando un triángulo en cuyo interior se hallan las bandeletas neurovasculares (Fig. 3). Basándose en esta representación esquemática, se describen tres tipos de disección de las bandeletas neurovasculares:
  - Plano intrafascial: la pseudocápsula prostática se deja desnuda de cualquier tejido. La hoja anterior de la fascia Denonvilliers (fascia prostática) se deja cubriendo el aspecto medial de la bandeleta neurovascular.



**Fig. 3.** Disposición del plano del paquete neurovascular (PNV).

- Plano interfascial: en este caso, la fascia prostática permanece cubriendo la superficie posero lateral de la próstata.
- Plano extrafascial: el PNV se extirpa casi por completo.
- Disección apical: se secciona el complejo venoso dorsal de Santorini (antes de su coagulación o de su sutura y, en ocasiones, sin ninguna maniobra hemostática). Posteriormente, se disecciona y se secciona la uretra, preservando la mayor longitud posible.
- Anastomosis uretrovesical, que la mayoría de grupos realiza con una doble sutura barbada 3.0 (técnica de Van Velthoven), si bien también puede realizarse con puntos sueltos o con una sutura continua



única circunferencial. En cualquier caso, el objetivo es conseguir una anastomosis estanca y estable. En caso de que haya un desequilibrio entre los calibres de la uretra y del cuello vesical, se procede a realizar una plicatura de este con puntos sueltos hasta conseguir un diámetro similar.

## PRESERVACIÓN DE LOS NERVIOS ERECTORES (18-20)

En el caso de CaP de riesgo bajo o intermedio, puede intentarse la PRLRA con la conservación de los nervios erectores en pacientes con función eréctil normal previa. La resonancia magnética multiparamétrica preoperatoria es fundamental a la hora de decidir en pacientes con CAP de riesgo intermedio-alto la opción de preservar los nervios erectores. También será opcional en pacientes con afectación de la zona anterior con indemnidad de la zona periférica.

Una revisión sistemática publicada en 2022 de 18 estudios comparativos no mostró diferencias en cuanto a riesgo de recidiva bioquímica, si bien presentaban un riesgo relativo de 1,5 de margen positivo. Ninguno de los estudios incluyó a pacientes CaP de alto riesgo. En pacientes con imagen visible en resonancia se optó por la preservación contralateral. Incluso en tumores localmente avanzados, la afectación de las ramas nerviosas cavernosas del PNV (situadas a más de 5 mm de la cápsula) es poco común, por lo que podría valorarse su preservación ipsilateral (con base en los hallazgos de la resonancia magnética) o al menos contralateral. La preservación intrafascial mejoró la potencia y las tasas de continencia temprana, a expensas de una tasa más alta de márgenes positivos.

Aunque la edad y la función preoperatoria son los mayores predictores de respuesta de la función eréctil posoperatoria, parece que la preservación de PNV se ha asociado con mejores resultados de continencia y, por lo tanto, se intenta también en varones con problemas previos de disfunción eréctil. Sin embargo, lo más probable es que la asociación de mejor continencia y preservación se deba a la técnica quirúrgica en sí misma y no tanto a la preservación del PNV.

## VARIACIONES TÉCNICAS

Desde la descripción de la técnica en 2001 se han propuesto distintas modificaciones para conseguir el *pentafecta* (21), término que engloba la excelencia de los resultados quirúrgicos: márgenes negativos y ausencia de recurrencia bioquímica sin complicaciones y con buenos resultados funcionales de continencia y función eréctil.

- Preservación del velo de Afrodita (preservación de PNV a nivel del ápex), preservando la fascia prostática lateral. Anatómicamente, los PNV apenas se ven representados en la faceta anterior, por lo que no parece aportar grandes resultados (5,6,22):
- Preservación del manguito uretral intrabdominal y del músculo liso uretral, que es el responsable de la continencia pasiva (mientras que el esfínter estriado es responsable de la continencia activa). Parece aportar una mejora de la continencia precoz entre el 30,9 % y el 50,1 % tras la primera semana, aunque los resultados al año son muy similares (96,9 frente al 94,7 %) (23).
- Plicatura suburetral (punto de Rocco) (24).
- Preservación de la punta de las vesículas seminales. No han demostrado ningún beneficio (25).
- Preservación del espacio de Retzius, Retzius-sparing RARP RS-RARP), descrita por Gafano (26) en 2010, en la que realiza el procedimiento completo a través del espacio de Douglas, evitando la liberación anterior. Menon y cols. no mostraron diferencias significativas en resultados funcionales. Estudios posteriores muestran más márgenes positivos que la técnica convencional. En términos de continencia refieren una ventaja significativa desde el primer mes y se mantiene al año del procedimiento. Es necesaria una gran experiencia quirúrgica para llevarlo a cabo (27-29).
- Abordaje perineal (Robotic Perineal Prostatectomy r-RPP) (30). Destinado a pacientes obesos, morbilidad cardiopulmonar o cirugías abdominales previas que contraindiquen el abordaje abdominal, el neumoperitoneo o la posición de Trendelenburg. Tiene menor riesgo de afectación visceral y permite el tratamiento de próstatas de gran tamaño. La introducción del sistema quirúrgico de puerto único (SP) Da Vinci (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, California, EE. UU.) (31) ha facilitado el desarrollo de este abordaje. La mayor serie es de 95 pacientes, con tasas de continencia inmediata y a 12 meses del 41 % y del 91 %, respectivamente, y preservación de la función eréctil en el 49 %, el 69 % y el 77 % de los pacientes en 3, 6 y 12 meses después de la cirugía, respectivamente (32). Un análisis retrospectivo mostró menor tiempo operatorio, menos sangrado y menos tasa de complicaciones y de estancia hospitalaria en comparación con el RARP estándar (33).

## RESULTADOS ONCOLÓGICOS

La evidencia actual no muestra diferencias significativas respecto al abordaje robótico frente al abierto. Es necesaria la realización de más estudios prospectivos, aleatorizados y con más seguimiento.

El primer ensayo fase III, aleatorizado y controlado que compara la ORP y la RARP no muestra diferencias en las tasas de márgenes positivos entre los dos abordajes (15 frente a 10 %,  $p = 0,2$ ) (34). El análisis preliminar del estudio LAPPRO mostró tasas más bajas de márgenes positivos para el abordaje abierto en enfermedad localizada (10,2 frente a 17 %), mientras que en la enfermedad localmente avanzada el abordaje robótico presentaba menor índice de márgenes positivos (33,3 frente a 48,1 %). Un estudio posterior no mostraba diferencias, sin embargo, en cuanto a recidiva bioquímica (35,36). Por el contrario, Thompson y cols. demostraron un beneficio asociado con PRAR en términos de recidiva (serie de 226 casos realizada por un solo cirujano [IC 95 % 0,47-0,9; HR 0,65]) (37). Porpiglia y cols. (38) realizaron un estudio prospectivo aleatorizado de 120 pacientes comparando PRAR y PRA con un seguimiento de 5 años, sin que encontraran diferencias en los resultados oncológicos entre los dos abordajes quirúrgicos (supervivencia libre de BCR a 5 años del 81,6 % en ambos grupos).

## RESULTADOS FUNCIONALES

El primer análisis del estudio prospectivo LAPPRO demostró un beneficio para la cirugía robótica en la recuperación de la función eréctil a los 3, 12 y 24 meses en pacientes de riesgo bajo e intermedio en comparación con la cirugía abierta (recuperación de la potencia del 32 al 53 % frente al 16 al 39 % en RARP frente a ORP;  $p < 0,001$ ). Nyberg y cols. mostraron datos en términos de recuperación de la función eréctil a los 24 meses de seguimiento (68 frente al 74 %) para la cirugía robótica. Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a continencia (19 frente al 16 %).

Ficarra y cols. (56) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de la literatura que mostró una ventaja de la PRAR tanto en las tasas de incontinencia como en potencia. Posteriormente, un ensayo multicéntrico prospectivo no aleatorizado analizó a 2500 pacientes sometidos a PRAR o PRA entre 2008 y 2011 en el que no se encontraron diferencias.

Porpiglia y cols. informaron de mayor continencia (OR 2,47,  $p < 0,021$ ) y potencia (OR 2,35,  $p < 0,028$ ) a largo plazo para la cirugía robótica en comparación con laparoscopia convencional.

Haese y cols. (39) encontraron un discreto beneficio en las tasas de continencia urinaria un año después de la cirugía robótica (90,3 frente a 88,8 %,  $p = 0,01$ ), aunque no fue clínicamente significativo. Tampoco encontraron diferencias en cuanto a recuperación de la función eréctil al año (83,3 frente a 80,3 %,  $p = 0,3$ ). Finalmente, un análisis re-

ciente del estudio LAPPRO no demostró diferencias significativas en la calidad de vida autoevaluada a los 3, a los 12 y a los 24 meses en función del abordaje.

La mayoría de los autores coincide en que es la experiencia del cirujano, así como la situación previa del paciente, las que determinan los mejores resultados.

En resumen, la evidencia actual muestra resultados funcionales comparables entre la prostatectomía radical abierta y la robótica, con un pequeño beneficio no clínicamente significativo para el abordaje robótico. En este contexto, se requieren análisis prospectivos para reevaluar los resultados funcionales en la era emergente de cirujanos robóticos experimentados.

## NUEVOS HORIZONTES

La llegada de nuevos sistemas robóticos que ya están siendo utilizados en la práctica clínica, como el sistema HUGO (Medtronic) o el sistema Versius (CMR), así como el desarrollo de los que ya disponemos, como la nueva plataforma Da Vinci o el sistema de puerto único, suponen un cambio constante en el ámbito quirúrgico. Asimismo, la implementación de la inteligencia artificial que permita solapar las pruebas de imagen a los sistemas robóticos en tiempo real y la mejora de la tecnología que permita obtener sensibilidad del instrumental robótico supondrán grandes cambios y ventajas a la hora de realizar la intervención.

Finalmente, se han propuesto nuevos escenarios de tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata, como el papel de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad oligometastásica (40). Jang y cols. (41) realizaron un estudio retrospectivo comparando los resultados oncológicos y perioperatorios de 79 pacientes con cáncer de próstata oligometastásico tratados con PRAR frente a terapia de privación androgénica. Los resultados mostraron una mejor supervivencia libre de progresión (75 frente a 28 meses,  $p = 0,008$ ) y mayor supervivencia cáncer-específica ( $p = 0,002$ ) en los pacientes tratados con RARP. Sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos en este contexto.

## CONCLUSIONES

A pesar de las modificaciones quirúrgicas, los resultados funcionales y oncológicos de la PRAR apenas han cambiado en los últimos diez años. Es crucial minimizar los mecanismos lesionales (tracción, coagulación excesiva, neuro apraxia, etc.) para evitar los efectos secundarios de

la cirugía y obtener óptimos resultados oncológicos y funcionales. Preservar los PNV está relacionado tanto con la potencia como con la continencia.

Finalmente, la selección cuidadosa de los pacientes y la situación basal de los pacientes son factores claves para lograr los mejores resultados quirúrgicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, Olsson LE, Lobontiu A, Saint F, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote-controlled robot. *J Urol* 2001;165:1964-6. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66251-9
2. Binder J, Kramer W. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87(4):408-10. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.00115x
3. Pasticier G, Rietbergen JB, Guillonnet B, Fromont G, Menon M, Vallancien G. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol* 2001;40(1):70-4. DOI: 10.1159/000049751
4. Menon M, Tewari A, Peabody JQ, Shrivastava A, Kaul S, Bhandari A, et al. Vattikuti institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. *Urol Clin North Am* 2004;31:701-17. DOI: 10.1016/j.ucl.2004.06.011
5. Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Furno M, Bhandari M, et al. Vattikuti Institute Prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol* 2007;51(3):648-57. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.055
6. Menon M, Shrivastava A, Bhandari M, Satyanarayana R, Siva S, Agarwal PK. Vattikuti Institute Prostatectomy: technical modifications in 2009. *Eur Urol* 2009;56(1):89-96. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.04.032
7. Secin FP, Joborn-Andres T, Bjartell S. Multi-institutional study of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism in prostate cancer patients undergoing laparoscopic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53:134-45. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.05.028
8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018;379:2319. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801
9. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869
10. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24.
11. Luo X, Yi M, Hu Q, Yin W. Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Scand J Surg* 2021;110(1):78-85. DOI: 10.1177/1457496919883962
12. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023
13. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61(3):480-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.044
14. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol* 2017;51(5):345-50. DOI: 10.1080/21681805.2017.1332680
15. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;72(4):632-40. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.049
16. Stabile A, Pellegrino A, Mazzone E, Cannoletta D, de Angelis M, Barletta F, et al. Can Negative Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Avoid the Need for Pelvic Lymph Node Dissection in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients? A Systematic Review and Meta-analysis with Backup Histology as Reference Standard. *Eur Urol Oncol* 2022;5(1):1-17. DOI: 10.1016/j.euo.2021.08.001
17. Moreno Sierra J, Galante Romo MI, Senovilla Pérez JL, Redondo González E, Galindo Herrero I, Barrera-Ortega J, et al. Oncologic outcomes in 408 consecutive patient cohort treated with da Vinci robot-assisted radical prostatectomy. *Actas Urol Esp* 2020;44(3):179-86. DOI: 10.1016/j.acuro.2019.11.001
18. Tewari AK, Ali A, Metgud S, Theckumparampil N, Shrivastava A, Khani F, et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. *World J Urol* 2013;31(3):471-80. DOI: 10.1007/s00345-012-1018-7
19. Basourakos SP, Zhu A, Lewicki PJ, Ramaswamy A, Cheng E, Dudley V, et al. Clipless Robotic-assisted Radical Prostatectomy and Impact on Outcomes. *Eur Urol Focus* 2022;8(5):1176-85. DOI: 10.1016/j.euf.2021.06.010
20. Preisser F, Gandaglia G, Arad F, Karakiewicz PI, Bandini M, Pompe RS, et al. Association of neurovascular bundle preservation with oncological outcomes in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;248(1):193-201. DOI: 10.1038/s41391-020-00266-4
21. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59:702-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.032
22. Clarebrough EE, Challacombe BJ, Briggs C, Namdarian B, Weston R, Murphy DG, et al. Cadaveric analysis of periprostatic nerve distribution: an anatomical basis for high anterior release during radical prostatectomy? *J Urol* 2011;185:1519-25. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.046
23. Schlömm T, Heinzer H, Steuber T, Salomon G, Engel Q, Michl U, et al. Full functional- length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;60:320-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.040
24. Rocco B, Cozzi G, Spinelli MG, Coelho RF, Patel VR, Tewari A, et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:779-90. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.041
25. Gilbert SM, Dunn RL, Miller DC, Montgomery JS, Skolarus TA, Weizer AZ, et al. Functional outcomes following nerve sparing prostatectomy augmented with seminal vesicle sparing compared to standard nerve sparing prostatectomy: results from a randomized controlled trial. *J Urol* 2017;198(3):600-7. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.133
26. Galfano A, Ascione A, Grimaldi S, Petralia G, Strada E, Bocciardi AM. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. *Eur Urol* 2010;58(3):457-61. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.06.008
27. Menon M, Dalela D, Jamil M, Díaz M, Tallman C, Abdollah F, et al. Functional recovery, oncologic outcomes and postoperative complications after robot-assisted radical prostatectomy: an evidence-based analysis comparing the Retzius sparing and standard approaches. *J Urol* 2018;199(5):1210-7. DOI: 10.1016/j.juro.2017.11.115
28. Lim SK, Kim KH, Shin TY, Han WK, Chung BH, Hong SJ, et al. Retzius-sparing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: combining the best of retroperitoneal and perineal approaches. *BJU Int* 2014;114:236-44. DOI: 10.1111/bju.12705
29. Galfano A, Di Trapani D, Sozzi F, Strada E, Petralia G, Brammerio M, et al. Beyond the learning curve of the Retzius-sparing approach for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of the first 200 patients with ≥ 1 year of follow-up. *Eur Urol* 2013;64(6):974-80. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.046

30. Minafra P, Carbonara U, Vitarelli A, Lucarelli G, Battaglia M, Dittono P. Robotic radical perineal prostatectomy: tradition and evolution in the robotic era. *Curr Opin Urol* 2021;31:11-7. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000830
31. Lai A, Dobbs RW, Talamini S, Halgrimson WR, Wilson JO, Vigneswaran HT, et al. Single port robotic radical prostatectomy: a systematic review. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):898-905. DOI: 10.21037/tau.2019.11.05
32. Tugcu V, Eksi M, Sahin S, Çolakoglu Y, Simsek A, Evren I, et al. Robot-assisted radical perineal prostatectomy: a review of 95 cases. *BJU Int* 2020;125:573-8. DOI: 10.1111/bju.15018
33. Tugcu V, Akça O, Simsek A, Yigitbasi I, Sahin S, Yenice MG, et al. Robotic-assisted perineal versus transperitoneal radical prostatectomy: a matched-pair analysis. *Turk J Urol* 2019;45:265-72. DOI: 10.5152/tud.2019.98254
34. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samarasinghe H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388:1057-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X
35. Sooriakumaran P, Pini G, Nyberg T, Derogar M, Carlsson S, Stranne J, et al. Erectile function and oncologic outcomes following open retropubic and robot-assisted radical prostatectomy: results from the LAParoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *Eur Urol* 2018;4:618-27. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.015
36. Nyberg M, Hugosson J, Wiklund P, Sjöberg D, Wilderäng U, Carlsson SV, et al. Functional and oncologic outcomes between open and robotic radical prostatectomy at 24-month follow-up in the Swedish LAPPRO trial. *Eur Urol Oncol* 2018;5:353-60. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.012
37. Thompson JE, Egger S, Böhm M, Siriwardana AR, Haynes AM, Matthews J, et al. Superior biochemical recurrence and long-term quality-of-life outcomes are achievable with robotic radical prostatectomy after a long learning curve – updated analysis of a prospective single-surgeon cohort of 2206 consecutive cases. *Eur Urol* 2018;73:664-71. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.035
38. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, Manfredi M, Mele F, Checcucci E, et al. Five-year outcomes for a prospective randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2018;1:80-6. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.007
39. Haese A, Knipper S, Isbarn H, Heinzer H, Tilki D, Salomon G, et al. A comparative study of robot-assisted and open radical prostatectomy in 10790 men treated by highly trained surgeons for both procedures. *BJU Int* 2019;123:1031-40. DOI: 10.1111/bju.14760
40. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Bandini M, Rigatti P, Montorsi F, et al. Radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer: results of single-institution series with long-term follow-up. *Eur Urol* 2017;289-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040
41. Jang WS, Kim MS, Jeong WS, Chang KD, Cho KS, Ham WS, et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? *BJU Int* 2018;121:225-31. DOI: 10.1111/bju.13992

# Papel de la cirugía para el cáncer de próstata oligometastásico

Mario Álvarez-Maestro

Servicio de Urología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## Resumen

La aparición de pruebas de imagen más específicas y sensibles, junto con el empleo cada vez más extendido de técnicas mínimamente invasivas, han centrado el interés urológico sobre el cáncer de próstata oligometastásico. A pesar de esto, aún queda por determinar el manejo óptimo de esta patología.

El objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad de la cirugía citorreductora en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico. Adquisición de la evidencia: revisión sistemática de la literatura científica (desde el uno de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2021) en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, Scopus y ClinicalTrials.gov. Las palabras clave utilizadas han sido "prostatectomy" y "radical prostatectomy". Los criterios de inclusión fueron estudios con pacientes con cáncer de próstata oligometastásico e intervenidos mediante prostatectomía radical citorreductora (CRP).

La revisión sistemática incluyó cuatro estudios observacionales, dos ensayos clínicos y dos series de casos, de calidad moderada. Los resultados observados sugieren un beneficio en cuanto a eficacia en aquellos pacientes oligometastásicos sometidos a una cirugía de próstata citorreductora. Por otro lado, la mayoría de estos estudios revela una reducción en el número de las complicaciones cuando se compara con los mejores tratamientos sistémicos.

En conclusión, la cirugía citorreductora en este grupo de pacientes es un procedimiento seguro que reduce las complicaciones locales y ofrece resultados prometedores en cuanto a supervivencia.

### Palabras clave:

Cirugía. Cáncer de próstata. Oligometástasis.

## Abstract

The interest in oligometastatic prostate cancer has spiked due to the emergence of new evidence regarding more specific and accurate imaging, and the wider use of minimally invasive techniques. Nevertheless, the optimal management of this pathology is yet to be determined.

The objective is to assess the efficacy and safety of cytoreductive surgery in patients suffering from oligometastatic prostate cancer. Evidence gathering: Systematic review of the scientific literature (from 01/01/2010 to 12/31/2021) within the MedLine, Embase, Cochrane Library, Scopus and ClinicalTrials.gov databases. The keywords used were *prostatectomy* and *radical prostatectomy*. The inclusion criteria comprised studies on patients with oligometastatic prostate cancer who had been operated on using radical cytoreductive prostatectomy.

The systematic review included 4 observational studies, 2 clinical trials, and 2 case series of moderate quality. The results observed suggest that oligometastatic prostate cancer patients who had undergone cytoreductive prostate surgery obtained a benefit in terms of efficacy. Conversely, most of these studies showed a reduction in the number of localized complications, when compared to the best systemic treatments.

In conclusion, cytoreductive surgery in this group of patients is a safe procedure that reduces the incidence of complications and that presents promising results about survival rates.

### Keywords:

Surgery. Prostate cancer. Oligometastasis.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de interés.

Álvarez-Maestro M. Papel de la cirugía para el cáncer de próstata oligometastásico. Rev Cáncer 2023;37(5):247-253

DOI: 10.20960/revcancer.00058

### Correspondencia:

Mario Álvarez-Maestro. Servicio de Urología. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid  
e-mail: malvarezmaestro@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres y es la segunda causa más frecuente de muertes por cáncer en hombres cada año a nivel mundial.

En los Estados Unidos se ha reportado un importante aumento de la incidencia anual del cáncer de próstata en los últimos años: presenta un aumento de un 72 % entre los años 2004 y 2013 (1). Actualmente, pacientes con cáncer metastásico presentan una supervivencia a 5 años de un 28 %, en contraste con pacientes con cáncer de próstata no metastásico, con un promedio de un 99 % (2). La definición de *cáncer de próstata oligometastásico* es un tema en discusión. Hay series que lo definen como el desarrollo de hasta cinco lesiones extrapélvicas fuera del tumor primario y otros que consideran solo hasta tres lesiones extrapélvicas (3,4). Históricamente, el tratamiento estándar para el cáncer de próstata metastásico ha sido el tratamiento paliativo a largo plazo con terapia de deprivación de andrógenos (ADT) (5). Sin embargo, cada día surge nueva evidencia respecto a cómo enfrentarse a metástasis aisladas de menor número y sobre el impacto que tendrían terapias específicas para esta entidad en términos de supervivencia, disminución de la progresión de síntomas y de necesidad de intervenciones paliativas (6,7). Aproximadamente el 20 % de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (CP) presentan metástasis al diagnóstico (1). El cáncer de próstata metastásico (CPm) se ha considerado durante mucho tiempo incurable y únicamente se ha tratado con terapias sistémicas (2). El sistema de clasificación elaborado por el Comité Conjunto de América sobre el Cáncer (AJCC TNM) (8), tomando en cuenta distintos factores clínicos del análisis de los estudios de los pacientes con cáncer de próstata en función de la localización de las metástasis, ha considerado los siguientes subgrupos ya conocidos: Nx, no se logró evaluar; NO, no se demostraron metástasis a ganglios regionales; N1, metástasis a ganglios regionales; M0, no hay metástasis a distancia; M1, metástasis a distancia; M1a, metástasis a ganglios no regionales; M1b, metástasis a los huesos, y M1c, metástasis a otros sitios.

El término *oligometástasis* fue descrito por primera vez por Hellman y Weichselbaum en el año 1995 (3) como la situación clínica caracterizada por la presencia de un número limitado de metástasis, estadio intermedio entre la enfermedad localizada y la ampliamente diseminada. Este término difiere del de *micrometástasis* (presencia de numerosas metástasis de pequeño tamaño). Aunque la definición varía de manera considerable en la literatura, la mayoría limita el número de metástasis (4). Así, podría definirse *oligometastásico* como a la situación clínica caracterizada por la presencia de una a cinco metástasis de

una neoplasia potencialmente controlable a nivel local con terapias ablativas (4). Los avances en las pruebas de imagen han llevado a un aumento relativo de los casos de enfermedad oligometastásica. La importancia de esta entidad radica en que varios estudios han señalado que pacientes cuidadosamente seleccionados podrían beneficiarse de la combinación de una terapia sistémica y local. En este enfoque de terapia multimodal, se actúa contra todos los sitios de la enfermedad, incluido el tratamiento del tumor primario mediante prostatectomía radical (PR) o radioterapia (RT), con lo que se logran intervalos sostenidos libres de enfermedad, con una mejoría en la supervivencia global (SG) y en la calidad de vida de los pacientes.

La enfermedad oligometastásica en cáncer de próstata cada vez se considera más como una entidad clínica única y un desafío en términos de su manejo médico. Es sumamente importante considerar la implicación de clasificar un cáncer como oligometastásico. En la literatura actual, en los distintos tipos de cáncer, se utilizan distintas definiciones y criterios para clasificarlos como oligometastásicos (9,10), sin embargo, y hasta que no existan datos genómicos que permitan dar una definición de los componentes biológicos de la enfermedad oligometastásica, se utiliza un diagnóstico clínico basado en el número de lesiones extrapélvicas, ya sean metástasis óseas o en tejidos blandos, como los ganglios linfáticos (11,12). La relevancia de esta clasificación en particular radica en que los cánceres, en general, cumplen una progresión secuencial en la que inicialmente se metastatiza de forma limitada, antes de adquirir un comportamiento de mayor diseminación. La implicancia de lo anterior es que se plantea la hipótesis de que este paso intermedio previo a la diseminación extensa representaría un comportamiento biológico distinto en comparación con cánceres más avanzados (13). Se han planteado teorías que proponen explicar esta limitación del potencial de diseminación metastásica. Una de ellas plantea que el microambiente en la lesión primaria persiste y que aún es lo suficientemente "acogedora" como para mantener una presión clonal evolutiva baja. Por lo anterior, las células cancerígenas liberadas por el tumor primario no presentarían aún las propiedades necesarias para sobrevivir en la circulación e invadir otros órganos de forma tan efectiva como cánceres más avanzados (14).

La importancia clínica de la enfermedad oligometastásica radica, por tanto, en que el tratamiento de las metástasis o del tumor primario podría resultar en una mejora de la supervivencia (15,16). Sin embargo, no existen guías de manejo establecidas para esta entidad particular. Respecto a las teorías propuestas para el manejo terapéutico, hay dos corrientes principales: una de ellas plantea que la terapia local quirúrgica sería suficiente en lesiones aisladas en imágenes, y que estas representarían los únicos focos de la enfermedad, mientras que los otros postulados hablan



de que las enfermedades oligometastásicas se asocian con más frecuencia con enfermedad con micrometástasis y, por lo tanto, el tratamiento local debería asociarse a terapias sistémicas.

En función de la carga metastásica, en la definición del CaP oligometastásico en los estudios clínicos STAMPEDE y HORRAD (17,18) se aplicó el criterio empleado en el estudio clínico CHARTED (19) para el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes. Se consideró a los pacientes de alta carga cuando tenían 4 o más metástasis óseas, con una o más fuera de la pelvis, metástasis viscerales o ambas. Todos los demás pacientes, con baja carga.

En el estudio clínico LATITUDE (20) se consideró a los pacientes con CaP metastásico de alto riesgo recién diagnosticado al tener al menos 2 de 3 factores de riesgo: un tumor de próstata agresivo (Gleason 8 o más), 3 o más lesiones óseas o 3 o más lesiones en otros órganos.

En la tercera Conferencia de Consensos, en diciembre del 2019, APCCC (21) el 48 % de los panelistas votó por 3 o menos metástasis y el 46 % votó por 5 o menos lesiones para considerarlo oligometastásico. No hubo consenso general. Para considerar un consenso general se requiere el 75 % de la votación. Estas reuniones de un número importante de expertos, que funcionan para ofrecer orientación en áreas controvertidas del CaP avanzado, cuentan con un nivel bajo de evidencia, no representan una guía y, por supuesto, la decisión en el diagnóstico y en el tratamiento debe individualizarse en función de las posibilidades económicas y del acceso a los procedimientos de diagnóstico y de tratamiento.

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión es recopilar la bibliografía disponible sobre el rol del tratamiento quirúrgico en cáncer de próstata oligometastásico, permitiendo tener una visión más amplia respecto al tema y tomar decisiones basadas en la evidencia actualizada.

## CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO M1

En años recientes han surgido nuevas evidencias con relación al tratamiento del tumor primario y a la carga metastásica en pacientes recién diagnosticados. Se realizaron dos estudios clínicos comparativos aleatorizados para comparar la radioterapia a la próstata combinada con la TSA con TSA solo en pacientes con CaP metastásico.

En el estudio aleatorizado HORRAD (18), 432 pacientes con CaP con metástasis óseas con APE > 20 ng/ml recibieron tratamiento hormonal de supresión androgénica con o sin radioterapia a la próstata (57 y o 70 Gy fraccio-

nadas). No hubo mejoría en la supervivencia general en pacientes no seleccionados para ningún grupo, pero sí se observó beneficio en un subgrupo de menos de cinco metástasis óseas.

En el estudio clínico STAMPEDE M1/RT (17) aleatorizado compararon los brazos A y H en 2061 pacientes con CaP con metástasis a recibir TSA con o sin radioterapia en 2 variantes (55,5 Gy en 20 fracciones o 36 Gy en 6 fracciones semanales de 6 Gy). No hubo mejoría en la supervivencia general en todo el grupo de pacientes no seleccionados, pero sí se observó beneficio en el análisis de subgrupos preespecificados con carga baja de la enfermedad metastásica. Se mencionan algunas de las características de este estudio clínico multicéntrico comparativo aleatorizado fase III, realizado en 117 hospitales del Reino Unido y Suiza en pacientes con diagnóstico reciente de CaP metastásico asignados al azar en proporción 1:1 para tratamiento estándar de supresión androgénica (grupo control) y radioterapia externa a la próstata y TSA. De enero 2013 a septiembre 2016 se reclutaron 2061 pacientes, de los cuales 1029 fueron a TSA y 1032, a RT y TSA; además, 367 pacientes (18 %) recibieron docetaxel, 184 en el grupo control y 183 en el grupo de RT y TSA. La edad media de los pacientes fue de 68 años (63-73); el APE, 97 ng/ml (33-315); 1630 pacientes (79 %) con Gleason 8-10 y 1836 (89 %) con metástasis óseas; 819 pacientes (40 %), baja carga metastásica y 1120 (54 %), alta carga, y en 122 (6 %) fue desconocida. La enfermedad metastásica se confirmó por TAC y el rastreo óseo. El objetivo principal fue la supervivencia general (tiempo desde el inicio del tratamiento y muerte por cualquier causa) y el objetivo secundario, la supervivencia sin fracaso. La radioterapia mejoró la supervivencia sin fallos, pero no en los pacientes en general no seleccionados. En el análisis de los subgrupos preespecificados, en los pacientes con baja carga metastásica, la supervivencia general mejoró en el grupo de radioterapia, con una media de 3 años del 81 % frente al 73 % del grupo control; en los pacientes con alta carga metastásica no se observó efecto del tratamiento. No se encontró evidencia de que el docetaxel agregado a la RT de la próstata fuera más efectivo, aparte de la toxicidad conocida. Se reportaron 761 muertes, 643 por CaP (84 %), 329 en el grupo control y 314 en el de RT.

En un análisis reciente de los subgrupos clínicos de este estudio se encontró un efecto favorable en la supervivencia libre de progresión y supervivencia general en hombres con ganglios linfáticos no regionales positivos M1a (22).

En el metaanálisis del estudio STOPCAP (23), solo el 7 % con más de 4 metástasis óseas tuvo mejoría en la supervivencia general a 3 años. Es necesario subrayar que en los estudios HORRAD y STAMPEDE la radioterapia se dirigió solo a la próstata.

No hay ningún estudio clínico aleatorizado fase III que informe de la cirugía para tratar el primario con enfermedad metastásica. Un estudio piloto, el TROMBONE, está valorando el efecto de la cirugía en 51 pacientes hasta con 3 metástasis o invasión a ganglios linfáticos (estudio IS-RCTN15704862), y un estudio fase III, SWOG 1802 (NTC03678025), planea reclutar a 1200 pacientes con CaP metastásico a recibir tratamiento sistemático con o sin prostatectomía radical o radiación al tumor primario (mencionados en la Conferencia de Consensos 2019).

Hay cierto debate en el abordaje óptimo en los hombres con enfermedad oligometastásica en relación a la terapia de ablación focal o a la terapia inicial sistémica combinada con la terapia de supresión androgénica, sea con docetaxel, abiraterona, enzalutamida o apalutamida. El tratamiento estándar para la enfermedad oligometastásica sigue siendo como punto de partida la terapia de supresión androgénica.

La terapia de ablación focal dirigida a las metástasis con el empleo de la radioterapia estereotáctica corporal (SABR) ha despertado bastante interés, y aunque no está incluida en las guías formales como un tratamiento de la enfermedad oligometastásica, la emplean muchos expertos. En múltiples estudios clínicos retrospectivos la ablación local ha mostrado una mejoría en la SG y en la supervivencia libre de progresión, así como una citorreducción adecuada y mejoría en los pacientes sintomáticos. En la radioterapia estereotáctica corporal pueden aplicarse dosis muy altas de radiación (de 50 a 80 Gy), divididas en fracciones pequeñas durante varios días, con los nuevos aceleradores lineales de intensidad modulada, que tienen integrados sistemas de imagen (TAC y o PET) que permiten localizar las lesiones móviles en cada sesión del tratamiento sin dañar las estructuras adyacentes. En los distintos estudios clínicos retrospectivos al respecto, la carga metastásica ha sido de tres lesiones óseas o de cinco lesiones en los que, además de la mejoría en la supervivencia libre de progresión y en la SG, se ha logrado postergar la terapia de supresión androgénica hasta dos años (24-26). Algunos de estos estudios han sido en pacientes que tuvieron recurrencias después del tratamiento radical del primario.

## PAPEL DE LA CIRUGÍA

La disminución de la carga tumoral a través de cirugías citorreductoras o radicales, asociadas con otras técnicas, como la radioterapia o por sí solas, ha mostrado una mejora en la supervivencia en una serie de neoplasias malignas metastásicas. Algunos de los mecanismos propuestos que avalarían el uso de estos procedimientos serían la disminución de la progresión local sintomática, la remoción

de la fuente de siembra tumoral sistémica, la reducción de la carga tumoral (lo que puede implicar una mejor respuesta a tratamientos sistémicos), la disminución de la supresión inmune y el hecho de que la remoción del tumor limite la proliferación de subpoblaciones de células tumorales más agresivas (27). El concepto de *cirugía citorreductora* está bien establecido en una serie de tumores, como el ovárico, los de cánceres renales, de colon y de mama. La cirugía radical para remover el tumor primario en el escenario de un cáncer metastásicamente avanzado se ha asociado con una mejoría de la supervivencia en cáncer colorrectal, glioblastomas y cáncer de células renales (28-30). El manejo quirúrgico en cáncer de próstata avanzado no es algo nuevo. Hay estudios observacionales desde 1990 en los que se describe una mejora de los *outcomes* oncológicos en pacientes con ganglios patológicos positivos tratados con prostatectomía radical (PR), además de terapia sistémica, en comparación con los tratados solo con terapia sistémica; de hecho, la prostatectomía radical se ha asociado con mejora de la supervivencia total en hombres con enfermedad metastásica (31,32). Uno de los estudios de mayor relevancia fue una revisión usando las bases de datos Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), que recopila información epidemiológica de aproximadamente un 28 % de la población en los Estados Unidos. Se evaluaron 8185 casos en los que se comparó la supervivencia a 5 años y la supervivencia global asociada a enfermedad. Se observó que el tratamiento definitivo de la próstata en pacientes con cáncer de próstata metastásico aumenta de manera significativa la supervivencia, tal como puede observarse en la figura 1 (33). En este gráfico se observa la supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata metastásico según el tipo de tratamiento recibido: prostatectomía radical (PR), braquiterapia (BT) y pacientes control o a los que no se realiza terapia quirúrgica o radioterapia (NSR) (modificado de European Urology 2014;65:1058-66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012).

Otro estudio importante es el de Heidenreich y cols., que compara series de pacientes que separó en dos grupos.

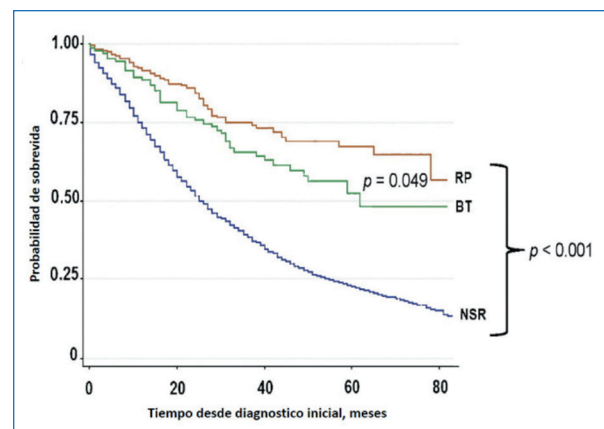


Fig. 3.



El grupo A presentaba enfermedad metastásica de bajo volumen (tres o menos lesiones esqueléticas) sin lesiones metastásicas linfonodales, viscerales o extensas que fueron sometidos a PR, además de a terapia con ADT. El grupo B estaba representado por aquellos tratados solo con ADT. Los resultados describen que los pacientes a los que se les realizó la prostatectomía radical presentaron un mayor tiempo de resistencia a la castración (40 frente a 29 meses), mejor supervivencia libre de síntomas (39 frente a 28 meses) y una mayor supervivencia específica (96 % frente a 84 %); sin embargo, la supervivencia global era similar (34). De manera similar, un análisis del Munich Cancer Registry describe un seguimiento de 10 años en pacientes con linfonodos positivos. Los pacientes a los que se les realizó una PR presentaron una supervivencia de un 64 % frente al 28 % de aquellos a los que no se les realizó el procedimiento quirúrgico (35).

Respecto a la cirugía en cáncer localmente avanzado, se han desarrollado una serie de reportes, como el trabajo de Ghavamian R. y cols., que describe una serie de 79 hombres tratados con PR y orquiectomía adyuvante frente a 79 hombres tratados solo con orquiectomía, que presentó una supervivencia total a 10 años del 66 % frente al 28 % en favor de la prostatectomía radical (36). Se realizó un estudio para evaluar el *outcome* perioperatorio y a largo plazo de la PR en una cohorte seleccionada de 11 pacientes con cáncer oligometastásico tratados con PR y resección linfonodal extendida entre los años 2006 y 2011. Se evaluó la progresión clínica a 7 años y la mortalidad específica, con tasas de supervivencia del 45 % y del 82 %, respectivamente. Estos resultados sugieren que el tratamiento quirúrgico sería efectivo y seguro en una cohorte altamente específica (37). A pesar de los trabajos descritos previamente, uno de los estudios más recientes presenta diferencias respecto a los resultados de la prostatectomía radical. El estudio se realizó con datos institucionales prospectivos del Martini-Klinik Prostate Cancer Centre y del Copenhagen Prostate Cancer Center, en los que se evaluaron 43 pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas de bajo volumen (menos de tres lesiones) en los que se realizó PR y 40 pacientes de grupo control que recibieron terapia sistémica con los mismos criterios de inclusión. En este caso no se reportaron diferencias significativas en la supervivencia específica ni global, pero sí se observó una disminución de las complicaciones loco-regionales de los pacientes a los que se les realizó cirugía; resulta controvertido con los resultados presentados en los trabajos previamente descritos (38).

Aunque no hay un consenso general en todas estas evaluaciones, sí hay aprobación mayoritaria en algunos conceptos basados en los informes de los estudios clínicos aleatorizados y otros ya mencionados y que pueden resumirse de la siguiente manera:

- En los hombres con CaP avanzado y de alto riesgo recién diagnosticados hormonosensibles, efectuar, en función de la disponibilidad y de la posibilidad, las nuevas técnicas de imagen para tipificar y detectar la enfermedad en forma temprana cuando solo exista afectación ganglionar (cN1) o enfermedad oligometastásica de baja carga o volumen tumoral.
- En los pacientes con la enfermedad cN1, el tratamiento del primario a favor de emplear la radioterapia extendida a los ganglios regionales, concomitantemente con la terapia de supresión androgénica a largo plazo (24 meses), es la terapia más apropiada.
- La prostatectomía radical con la linfadenectomía extensa, solo para el control local de la enfermedad y la estadificación más precisa, es controvertida.
- En los hombres con CaP oligometastásico con baja carga o volumen tumoral (3 o menos lesiones), el tratamiento más recomendado es la radioterapia locorregional y de las lesiones, combinado con la terapia hormonal a largo plazo.
- No debemos considerar la prostatectomía radical como un primer paso en el tratamiento multimodal de esta enfermedad.
- En los hombres con CaP oligometastásico de alta carga o volumen tumoral, la terapia de primera línea sería el tratamiento sistémico combinado, con la terapia de supresión androgénica y alguno de los bloqueadores de los receptores androgénicos, relegando el docetaxel a un apoyo subsecuente si las condiciones generales del paciente lo permiten.
- Finalmente, hay que señalar que, a medida que el tratamiento del CaP avanzado sigue evolucionando rápidamente, el urólogo debe mantenerse al día en las opciones de diagnóstico y de tratamiento de estos pacientes. Si es posible, debe emplear la tecnología de avanzada para detectar la enfermedad en su etapa más temprana, lo que puede tener un impacto en el tratamiento y con lo que pueden obtenerse mejores resultados oncológicos. Seleccionar el tratamiento adecuado basado en la biología del tumor y, por supuesto, del huésped.

## CONCLUSIONES

Las mejoras en modalidades diagnósticas están haciendo aumentar la detección del cáncer oligometastásico con frecuencias antes nunca descritas en la literatura. Sin embargo, aún hay datos insuficientes para sacar conclusiones definitivas y confiables respecto al manejo de esta entidad. Con base en la revisión descrita previamente, los nuevos datos sugieren que la cirugía podría representar una modalidad terapéutica útil en el manejo del cáncer de próstata oligometastásico. El rol de la prostatectomía radical en pacientes sin metástasis es claro, sin embargo, cada vez se

presenta más evidencia a favor de su uso como terapia en cánceres M1. La realización de estudios prospectivos será una herramienta fundamental para determinar el mejor curso de terapia y sería interesante para definir conductas respecto a su uso como estrategia individual o si presentaría un beneficio mayor asociarlas a terapias sistémicas. Por lo anterior, nuevos estudios y definir un protocolo clínico para el manejo de pacientes con cáncer prostático oligometastásico son los principales desafíos que plantear en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-44. DOI: 10.1001/jama.294.2.238
3. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.18
4. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer* 2019;125:340-52. DOI: 10.1002/cncr.31860
5. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer: Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2016;69:9-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.004
6. Conde Moreno AJ, Ferrer Albiach C, Muelas Soria R, et al. Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options. *Radiat Oncol* 2014;9:258. DOI: 10.1186/s13014-014-0258-7
7. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2016;69:9-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.004
8. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):245-53. DOI: 10.3322/caac.21391
9. Reyes D, Pienta K. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015;6(11):8491-524. DOI: 10.18632/oncotarget.3455
10. Murphy DG, Sweeney CJ, Tombal B. "Gotta Catch 'em All", or Do We? Pokemet Approach to Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;72(1):1-3. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.036
11. Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nature Reviews Urology* 2017;14:15-25.
12. Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69(1):13-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.073
13. Weichselbaum R, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(6):378-82. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.44
14. MacDermed D, Weichselbaum R, Salama J. A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy. *J Surg Oncol* 2008;98(3):202-6. DOI: 10.1002/jso.21102
15. Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69(1):13-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.073
16. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2016;69:9-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.004
17. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2018;392(10162):2353-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3
18. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2019;75(3):410-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
19. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
20. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2017;377(4):352-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
21. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508-47.
22. Ali SA, Hoyle A, James ND, et al. Benefit of prostate radiotherapy only or <4 bone metastasis and no visceral metastasis, exploratory analyses of metastatic site and number in the STAMPEDE "M"/RT comparison. *Ann Oncol* 2019;30:V325. DOI: 10.1093/annonc/mdz248007
23. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(1):115-24. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.003
24. Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol* 2018;74(4):455-62. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.004
25. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet* 2019 18;393(10185):2051-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5
26. Patel PH, Chaw CL, Tree AC, et al. Stereotactic body radiotherapy for bone oligometastatic disease in prostate cancer. *World J Urol* 2019;37(12):2615-21. DOI: 10.1007/s00345-019-02873-w
27. No authors listed. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352(9132):930-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03301-7
28. Bristow R. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-59. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248
29. Nitta TSato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995;75(11):2727-31. DOI: 10.1002/1097-0142(19950601)75:11<2727::AID-CNCR2820751115>3.0.CO;2-H
30. Mickisch G, Garin A, Van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06103-7
31. Cheng CW, Bergstralh EJ, Zincke H. Stage D1 prostate cancer. A nonrandomized comparison of conservative treatment options versus radical prostatectomy. *Cancer* 1993;71(Suppl.3):996-1004.
32. Thompson IM, Tangen C, Basler J, et al. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol* 2002;168:1008-12. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64562-4
33. Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the

- primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65(6):1058-66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012
34. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015;193:832-8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.089
35. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:754-61. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.034
36. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy *versus* orchiectomy alone for pTx N+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161:1223-7.
37. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, et al. Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *Eur Urol* 2017;72(2):289-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040
38. Steuber T, Berg KD, Røder MA, et al. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. *Eur Urol Focus* 2017;3(6):646-9. DOI: 10.1016/j.euf.2017.06.016

# Radioterapia en cáncer de próstata

María Antonia Gómez-Aparicio

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Toledo. Toledo

## Resumen

La radioterapia está muy implicada en el tratamiento del cáncer de próstata y tiene un papel claro en cada una de las etapas de la enfermedad. Los avances tecnológicos, unidos a una mejor comprensión radiobiológica, han permitido la implementación del hipofraccionamiento y del hipofraccionamiento extremo. La combinación con terapia de deprivación androgénica aumenta el potencial curativo de la radioterapia en diferentes grupos de pacientes y, en aquellos con tumor localmente avanzado, añadir abiraterona ha mejorado la supervivencia libre de recidiva bioquímica.

En el cáncer de próstata hormonossensible metastásico, la radioterapia del tumor primario aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de fallo en pacientes con bajo volumen. En este escenario, ensayos fase II han demostrado que la radioterapia estereotáxica (SBRT) es un tratamiento seguro y eficaz como terapia dirigida a la metástasis. Los ensayos fase III en marcha están intentando definir cuál es el papel de la SBRT en el tratamiento de oligometástasis u oligorreurrencias.

El objetivo de este capítulo es conocer el papel de la radioterapia en las diferentes fases de la enfermedad.

### Palabras clave:

Cáncer de próstata.  
Radioterapia. Terapia  
de deprivación  
androgénica.

## Abstract

Radiotherapy is closely involved in the treatment of prostate cancer and has a clear role in each of the stages of the disease. Technological advances combined with a better radiobiological understanding have allowed the implementation of hypofractionation and extreme hypofractionated radiotherapy. The combination with androgen deprivation therapy increases the curative potential of radiotherapy in different groups of patients and, in those with locally advanced tumor, adding abiraterone has improved survival free of biochemical recurrence.

In metastatic hormone-sensitive prostate cancer, radiotherapy to the primary tumour increases overall survival and failure-free survival in patients with low metastatic burden. In this scenario, phase II trials have shown that stereotaxic radiotherapy (SBRT) is a safe and effective treatment as a metastasis-directed therapy. Ongoing phase III trials are trying to define the role of SBRT in the treatment of oligometastases or oligorecurrences.

The aim of this chapter is to review the role of radiotherapy in the different phases of the disease.

### Keywords:

Prostate cancer.  
Radiotherapy.  
Androgen deprivation  
therapy.

---

*Conflicto de interés: la autora declara no tener conflictos de interés.*

Gómez-Aparicio MA. Radioterapia en cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(5):254-263

DOI: 10.20960/revcancer.00059

### Correspondencia:

María Antonia Gómez-Aparicio. Servicio de  
Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de  
Toledo. Avda. Río Guadiana. 45007 Toledo  
e-mail: mariangaparicio@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La radioterapia desempeña un papel bien establecido en el tratamiento del cáncer de próstata. Sus rasgos característicos y posibles aplicaciones han experimentado una evolución radical a lo largo de las últimas décadas. En este sentido, la radioterapia está intrínsecamente ligada a la continua evolución de la tecnología disponible y a las innovaciones oncológicas actuales.

Algunas aplicaciones de la radioterapia, como la braquiterapia, que desde los inicios históricos de dicha disciplina estuvo profundamente involucrada en el manejo del cáncer de próstata, se han enriquecido con características innovadoras y dedicación multidisciplinaria.

Por último, la presentación clínica oligometastásica u oligometacrónica tiene un impacto directo en los pacientes con cáncer de próstata, con un panorama de oportunidades nunca pensado en los últimos años.

El objetivo de este capítulo es establecer el papel actual de la radioterapia en los diferentes estadios de cáncer de próstata, así como el de la SBRT, tanto en el tratamiento primario como en el tratamiento de las metástasis.

## CONSIDERACIONES TÉCNICAS

Las técnicas utilizadas en el tratamiento del cáncer de próstata incluyen la radioterapia de haz externo (EBRT), la braquiterapia y la protonterapia. Las técnicas de EBRT incluyen radioterapia modulada (IMRT) y radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), ambas técnicas guiadas por imagen (IGRT).

En las últimas décadas, las técnicas de EBRT han evolucionado para permitir la administración segura de dosis más altas de radiación. La radioterapia 3D ha dado paso a la IMRT, que a día de hoy es la técnica estándar en el tratamiento del cáncer de próstata. Se han desarrollado y se han adoptado nuevas tecnologías en respuesta a la administración de radiación externa con escalada de dosis para minimizar la morbilidad y las toxicidades relacionadas con el tratamiento. En particular, la posibilidad de utilizar un *software* avanzado capaz de integrar las imágenes de TC obtenidas en la fase de simulación con las imágenes tomadas antes de la aplicación de radioterapia permite utilizar dosis altas con menor riesgo de efectos tardíos.

Viani y cols. muestran una reducción significativa de toxicidad genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) tardía de grado  $> 2$  a favor de la IMRT (1). Un metaanálisis concluyó que la IMRT disminuye significativamente la aparición de

toxicidad GI aguda de grado 2 a 4, la tardía y la tardía, con una mayor supervivencia libre de recaída del PSA en comparación con 3D-CRT (2). Zapatero y cols. encontraron que, en comparación con 3D-CRT, la IMRT se asocia con una tasa más baja de complicaciones urinarias tardías, a pesar de una dosis de radiación más alta (3).

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: DEL NORMOFRACCIONAMIENTO AL FRACCIONAMIENTO EXTREMO EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO Y RIESGO INTERMEDIO

En el bajo riesgo (BR), la radioterapia externa y la cirugía han mostrado una supervivencia libre de progresión similar, mientras que en alto riesgo (AR) y en muy alto riesgo, Bolla y cols. demostraron la eficacia de la EBRT en este subgrupo de pacientes (4).

El control local del cáncer de próstata tratado con radioterapia ha sido objeto de diferentes estudios. El fracaso local debido a una dosis insuficiente es un factor pronóstico de muerte en este grupo de pacientes. Varios ensayos clínicos han demostrado que una escalada de dosis (rango 74-80 Gy) tiene un impacto significativo en la recaída bioquímica a 10 años, así como en la supervivencia libre de metástasis y en la mortalidad cáncer específica (5-7).

### Hipofraccionamiento

En las últimas décadas, ha existido un gran interés en buscar diferentes esquemas de fraccionamiento para el cáncer de próstata localizado.

Los avances tecnológicos han permitido pasar de un fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy/fracción) a un hipofraccionamiento moderado (2,5-3,4 Gy/fracción) (Tabla I).

El estudio más relevante sobre hipofraccionamiento es el estudio CHHiP, un ensayo fase III aleatorizado, que reclutó a 3216 pacientes con cáncer de próstata localizado (pT1b-T3aNOMO). En este ensayo, los pacientes se asignaron aleatoriamente (1:1:1) a recibir EBRT (74 Gy en 37 fracciones) o uno de dos esquemas hipofraccionados (60 Gy en 20 fracciones o 57 Gy en 19 fracciones) (8). Aunque la toxicidad aguda GU y GI apareció antes en los grupos hipofraccionados, en comparación con el grupo de control (4-5 semanas frente a 7-8 semanas), solo el 2 % de los pacientes experimentó toxicidad de grado 3 o superior. La toxicidad GI, GU y sexual de grado 2 o superior fue similar en todos los grupos de tratamiento, por lo que el hipofraccionamiento ofrece un excelente control tumoral, con simi-



lar toxicidad y mayor beneficio en los pacientes con cáncer de próstata localizado.

## SBRT

El hipofraccionamiento extremo en el grupo de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio (RI) es, actualmente, una alternativa al tratamiento convencional normofraccionado o al hipofraccionado.

Hasta la fecha, solo se han publicado dos estudios aleatorizados fase III: HYPO-RT-PC (12) y PACE-B (13). El ensayo HYPO-RT-PC es un estudio fase III aleatorizado que compara normofraccionamiento y SBRT en cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (89 %) y de alto riesgo (11 %). Tras un seguimiento de 5 años, la supervivencia libre de recidiva fue del 84 % en ambos grupos, sin que se apreciaran diferencias en supervivencia global y toxicidad aguda y tardía GI. En cuanto a la toxicidad GU, se observó un incremento no significativo de la toxicidad aguda  $\geq$  II en el grupo de SBRT con respecto al grupo control (28 % frente al 23 %), sin que se apreciaran diferencias entre ambos grupos a los 5 años de seguimiento (14).

El PACE-B compara normofraccionamiento y SBRT en cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y riesgo intermedio. Los datos de toxicidad aguda o superior no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en toxicidad gastrointestinal o genitourinaria de grado 2, aunque sí que se observa una tendencia favorable al esquema con SBRT (10 % frente al 12 %,  $p = 0,38$ , y 23 % frente al 27 %,  $p = 0,16$ , respectivamente) (15). No hubo diferencias significativas en las tasas de toxicidad GI a 5 años. De manera similar, no hubo diferencias significativas en las tasas de

toxicidad GU a 5 años, con eventos de grado 2 o superior en el 5,4 % de los pacientes con SBRT y en el 3,7 % de los otros grupos ( $p = 0,28$ ) (16). Estamos a la espera de los resultados del control bioquímico.

Tras los resultados de estos dos ensayos, la SBRT entra a formar parte de las alternativas en el tratamiento del cáncer de próstata localizado BR y RI.

## Tratamiento hormonal en el riesgo intermedio

Las indicaciones clásicas de terapia de privación androgénica (ADT) en cáncer de próstata de riesgo intermedio se han basado en ensayos clínicos que mayoritariamente incluyen pacientes de alto riesgo. Por ello, definir qué paciente de riesgo intermedio precisa tratamiento hormonal y por cuánto tiempo se ha convertido en un desafío.

D'Amico demostró el beneficio en supervivencia al añadir ADT a este grupo de pacientes (17). Sin embargo, la duración exacta de dicho tratamiento hormonal no ha quedado del todo establecida. El ensayo RTOG 9910 no observó diferencias en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis o en la incidencia de recidiva bioquímica cuando comparó 4 meses de ADT (neoadyuvante-concomitante con RT) con 9 meses (18). Zapatero y cols. publicaron los resultados tras 10 años de seguimiento del ensayo DART 01/05. ADT de larga duración beneficiaba a los pacientes de alto riesgo, pero no existía beneficio en los pacientes de riesgo intermedio (19).

Las guías de la Asociación Europea de Urología de 4-6 meses de ADT en este grupo de pacientes.

**Tabla I.** Ensayos de hipofraccionamiento en cáncer de próstata

Ensayo	Año	n	Brazos	Mediana de seguimiento	Objetivo Primario	Resultados	Toxicidad
PROFIT (9)	2017	1206	78 Gy / 39 Fx frente a 60 Gy / 20 Fx	6 años	DFS	HR: 0,6	Sin diferencias
HYPRO (10)	2016	804	78 Gy / 39 Fx frente a 64,6 Gy / 19 Fx	5 años	RFS	HR: 0,86	Mayor toxicidad Grado 2 (GU y GI) en HipoFx
CHHiP (8)	2016	3163	74 Gy / 37 Fx frente a 60 Gy / 20 Fx frente a 57 Gy / 19 Fx	5,2 años	Supervivencia libre de recidiva Bioquímica	HR: 0,84	Sin diferencias
RTOG 0415 (11)	2016	1092	73,8 Gy / 41 Fx frente a 70 Gy / 28 Fx	12,7 años	DFS	HR: 0,85	Sin diferencias en toxicidad tardía

## **BRAQUITERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA: DE LA MONOTERAPIA EN ENFERMEDAD DE BAJO RIESGO Y RIESGO INTERMEDIO AL BOOST CON EBRT EN PACIENTES CON TUMOR LOCALMENTE AVANZADO**

### **Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR)**

La braquiterapia LDR es una opción de tratamiento estándar para el tratamiento primario del cáncer de próstata localizado. Este tratamiento implica la inserción de radionúclidos (por ejemplo, yodo-125 [I-125], paladio-103 [Pd-103] o cesio-131 [Cs-131]) en la próstata, guiada por ecografía transrectal.

La monoterapia con braquiterapia podría considerarse para pacientes con enfermedad de bajo riesgo que rechazan la vigilancia activa y enfermedad de riesgo intermedio. Estas recomendaciones se basan en ensayos controlados aleatorios y estudios multiinstitucionales (20,21).

Para la enfermedad de bajo riesgo, dos ensayos institucionales aleatorizados únicos publicados por Giberti y cols. no informaron de diferencias en la supervivencia libre de recidiva bioquímica entre la braquiterapia LDR y la prostatectomía radical (22,23).

En enfermedad de riesgo intermedio, dos ensayos compararon braquiterapia frente a braquiterapia + EBRT. El ensayo RTOG 0232 asignó aleatoriamente a 588 pacientes con enfermedad clínica T1cT2b y Gleason 6 / PSA 10-20 ng/dL o Gleason 7 / PSA < 10 ng/dL a braquiterapia monoterapia (I-125 145 Gy o Pd-103 125 Gy) frente a braquiterapia BOOST (I-125 110 Gy o Pd-103 100 Gy) con EBRT (45 Gy). El uso de ADT fue un factor de estratificación. No hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión bioquímica entre la monoterapia y el tratamiento combinado (86 % frente a 85 %) tras una mediana de seguimiento de 6,7 años (24).

El ensayo 20/0 comparó la monoterapia con la braquiterapia (Pd-103 125 Gy) frente a EBRT (20 Gy) más BOOST LDR (Pd-103 115 Gy) para pacientes con Gleason 7-9 o un PSA de 10 a 20 ng/ml. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, no hubo diferencias en el fallo bioquímico entre ambos brazos (25). En un análisis secundario de este ensayo, en el que se diferenció RI favorable frente a desfavorable según NCCN en combinación con el 44/20, la EBRT no se asoció a menor fallo bioquímico o mortalidad cáncer específica (26).

### **Braquiterapia LDR como BOOST**

El ensayo ASCENDE RT comparó el tratamiento combinado de EBRT más BOOST con braquiterapia LDR frente a

escalada de dosis con EBRT en pacientes con cáncer de próstata con RI y AR (27). En el brazo combinado, los pacientes recibieron 46 Gy a pelvis más próstata y 15 Gy sobre próstata con braquiterapia. En el brazo de tratamiento con EBRT los pacientes recibieron 46 Gy en pelvis y 78 Gy en próstata. Todos los pacientes recibieron terapia de deprivación androgénica durante un año. Tras una mediana de 10 años, la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue superior en el brazo combinado ( $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de metástasis (28).

### **Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR)**

La monoterapia con braquiterapia HDR está menos establecida que con braquiterapia LDR, pero los resultados entre grupos comparables de riesgo no difieren entre una técnica y otra.

En cuanto a la dosis y al fraccionamiento, se ha variado de 4 o más fracciones a la recomendación actual de 2 fracciones que proporcionen una dosis total de 26-27 Gy (29). En ASTRO 2023 se presentaron los resultados, tras un seguimiento de 10 años, de un ensayo fase II que comparó sesión única frente a 2-3 fracciones (30). No hubo diferencias en control bioquímico y en supervivencia cuando se comparó el tratamiento de fracción única con tratamiento en 2-3 aplicaciones. La toxicidad GU y GI no difirió entre los grupos.

Su papel como BOOST se evaluó en un ensayo fase III que evaluó EBRT frente a EBRT + BOOST con braquiterapia HDR (31). Las dosis empleadas fueron 55 Gy en 20 fracciones en el brazo de EBRT y 35,7 Gy en 13 fracciones con EBRT + 15 Gy con braquiterapia. El 76 % de los pacientes recibió ADT. Tras doce años de seguimiento, se observa una diferencia a favor del brazo combinado en la supervivencia libre de recidiva bioquímica ( $p = 0,001$ ). No hubo diferencias en calidad de vida ni en toxicidad GI o GU (32).

## **TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO**

### **Radioterapia y terapia de deprivación androgénica**

En la última década, han surgido dos conceptos para mejorar el control local y la supervivencia para pacientes con cáncer de próstata localizado de pronóstico desfavorable: la escalada de la dosis con nuevas modalidades de tratamiento radioterápico y el tratamiento combinado con ADT. La suma de ambos tratamientos se traduce en una mejora

del control bioquímico, del control local, de la supervivencia libre de metástasis, de la supervivencia cáncer específica y de la supervivencia global.

Los estudios multiinstitucionales de intensificación de dosis de radioterapia han demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad bioquímica y en el control local a medida que se administra una dosis creciente de radiación ( $\geq 75,6$  Gy frente a 70 Gy). Esta mejora se ha evidenciado principalmente en pacientes con cáncer de próstata de riesgo alto. El estudio de escalada de dosis DART (76-78 Gy) es un claro ejemplo, ya que demostró un aumento en la OS a los 5 años en los pacientes de alto riesgo tratados con 24 m de ADT y, aunque el beneficio en estos pacientes fue clínicamente relevante a los 10 años, no se pudo respaldar el resultado estadísticamente significativo informado a los 5 años (19).

En ese sentido, las guías internacionales de práctica clínica, como las de ASCO, ASTRO, EAU y la del American Urologic Association, apoyan ofrecer 24-36 meses de ADT en combinación con RT a pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo (recomendación fuerte; nivel de evidencia: grado A). Dicha recomendación se confirma en el metaanálisis publicado por Kishan y cols. (33), en el que se analizan los datos de 10 853 pacientes, procedentes de 12 ensayos, que muestran, con una mediana de seguimiento de 11,4 años, que la adición de ADT a la radioterapia mejoraba significativamente la supervivencia libre de enfermedad ( $p < 0,0001$ ).

La combinación de EBRT y braquiterapia se presenta como una opción de escalada de dosis, ya que la excelente conformación de la dosis con braquiterapia te permite administrar dosis muy elevadas en próstata con escasa repercusión en los órganos sanos (28,32).

En cuanto a la duración de la terapia de deprivación androgénica en los pacientes tratados con EBRT + braquiterapia, los datos del ASCENDE-RT *trial* sugieren que 12 meses de ADT pueden ser adecuados en los pacientes que se someten a tratamiento combinado. Sin embargo, estos datos no han sido evaluados por un ensayo clínico aleatorizado. Con la intención de aclarar cuál es la duración más idónea de ADT según el tratamiento local, en 2022 se publicó un estudio de 3 cohortes que concluyó que, tras analizar los datos, en los pacientes que se tratan solo con EBRT la duración de ADT debe ser superior a 18 meses, mientras que en los pacientes que reciben tratamiento combinado la duración podría ser menor (34). Hasta que tengamos resultados de ensayos en curso, en los que están analizándose biomarcadores predictivos que nos guían a la hora de decidir la duración de ADT, los metaanálisis de pacientes individuales pueden ser la mejor guía para elegir la duración óptima de la terapia de supresión androgénica.

## Combinación de nuevos antiandrogénos y radioterapia en cáncer de próstata localmente avanzado

En los últimos años, con base en los resultados favorables en otros escenarios clínicos, se ha incrementado el interés en evaluar el papel de los ARSi en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. Los resultados de un ensayo fase II, que evaluó el uso corto (6 meses) de abiraterona + ADT + RT en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo, demostraron un excelente control bioquímico sin toxicidad a largo plazo en estos pacientes (35). Similares resultados se obtuvieron en el ensayo de Koontz y cols. Ambos ensayos sugieren que un tratamiento corto de ADT con abiraterona y RT podría tener resultados beneficiosos sin la toxicidad a largo plazo que puede provocar la exposición prolongada a estos tratamientos (36).

Se han publicado los resultados de un *pool* análisis de dos ensayos aleatorizados fase III en los que se comparó abiraterona + prednisona y ADT o abiraterona + prednisona + enzalutamida y ADT frente a ADT solo en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (37). Entre el 82 y el 89 % de los pacientes recibieron radioterapia sobre el tumor primario como estándar de cuidado en la población incluida. Se evidenció, con una mediana de seguimiento de 72 meses, que los brazos con tratamiento combinado tuvieron mayor supervivencia libre de metástasis que el brazo control de ADT ( $p < 0,0001$ ), sin diferencias entre los brazos experimentales ( $p = 0,91$ ), y que la combinación de enzalutamida y abiraterona se asoció con eventos adversos de grado 3 o superior, más frecuentes durante los primeros 24 meses respecto a la abiraterona sola, por lo que la adición de enzalutamida no supuso diferencia y sí un aumento significativo de la toxicidad.

En estos momentos los ensayos ATLAS (38) y ENZARAD (39) evalúan la adicción de apalutamida y enzalutamida, respectivamente, a ADT y RT en pacientes de alto riesgo, marcando como objetivo primario la supervivencia libre de metástasis.

## Radioterapia pélvica en pacientes de alto riesgo cNO

Motivo de diferentes ensayos, sigue siendo una cuestión, sin datos que lo determinen, si hay que irradiar o no la pelvis en pacientes con ADC de próstata de AR y cNO por pruebas de imagen.

Tres ensayos aleatorizados compararon RT próstata + pelvis (WPRT) frente a RT próstata solo (PORT). El ensayo GETUG-01 comparó RT en próstata con o sin irradiación de ganglios pélvicos en paciente con cáncer de próstata cT1-T3NOMO. No hubo diferencias en la supervivencia li-

bre de eventos ni en la supervivencia global en el grupo que recibió RT pélvica (40). El ensayo RTOG 9413 utilizó un ensayo multifactorial para comparar WPRT frente a PORT y ADT neoadyuvante o adyuvante. Aunque inicialmente los datos sugirieron un mejor control bioquímico con WPRT, a largo plazo no hubo diferencias entre WPRT y PORT (41). La falta de selección óptima de pacientes, la técnica de radioterapia, el volumen y la dosis, junto con la duración inadecuada de ADT para enfermedades de alto riesgo y su interacción imprevista con la radioterapia, han dejado la cuestión en equilibrio.

El ensayo POP-RT es el único que ha alcanzado resultados estadísticamente significativos en supervivencia libre de recidiva bioquímica y supervivencia libre de metástasis a favor de la WPRT en pacientes con cáncer de próstata de AR o muy alto riesgo cNO, aunque no hubo diferencias en supervivencia global (42).

Tres ensayos están evaluando actualmente el papel de la radioterapia pélvica en este subgrupo de pacientes. Los ensayos RTOG 0924 (NCT01368588) y PivotalBoost (ISRCTN80146950) incluyen pacientes con riesgo intermedio desfavorable y pacientes de alto riesgo favorable. El ensayo francés GETUG-AFU-23 (NCT01952223) tiene una cohorte similar de pacientes con cáncer de alto riesgo desfavorable, pero es un diseño factorial 2 x 2 que estudia el valor del cabazitaxel neoadyuvante, además de la radioterapia pélvica.

### RADIOTERAPIA TRAS PROSTATECTOMÍA: ¿ADYUVANTE O DE RESCATE?

La radioterapia adyuvante se administra tras prostatectomía en pacientes con factores de alto riesgo de recidiva bioquímica (por ejemplo: pT2 con bordes afectados e ISUP 3-5 o pT3/4 con o sin márgenes afectados e ISUP 3-5). Tres ensayos evaluaron el papel de la radioterapia inmediata tras la cirugía (43-45) y mostraron resultados favorables en términos de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes que recibían RT inmediata frente a aquellos que fueron asignados aleatoriamente al brazo de observación hasta recaída bioquímica.

La radioterapia de rescate se administra cuando hay una recurrencia bioquímica tras un periodo de observación tras prostatectomía. Tres ensayos evaluaron la combinación de radioterapia de rescate con o sin ADT.

La cuestión de cuál es el mejor tratamiento en este escenario ha sido objeto de estudio en tres ensayos aleatorizados (46-48) (Tabla II) y un importante metaanálisis (49).

Según los resultados finales del ensayo RADICALS-RT, la supervivencia libre de metástasis a distancia a 10 años fue del 93 % en el escenario adyuvante frente al 90 % en el grupo de RT de rescate (p = 0,09). Tampoco hubo diferencias en la supervivencia global a 10 años entre ambos bra-

**Tabla II.** Ensayos clínicos que comparan radioterapia adyuvante versus radioterapia de rescate

Ensayo	Criterios de inclusión	Esquema de tratamiento	Inicio de RT adyuvante	Criterios de recaída bioquímica para iniciar RT de rescate	Inicio de RT de rescate	Objetivo primario	Resultados
RADICALS	pT3/4 o Gleason 7-10 o PSA ≥ 10 ng/ml o márgenes quirúrgicos afectados	66 Gy en 33 fC o 52,5 Gy en 20 fracciones	≤ 6 meses desde la prostatectomía radical	PSA > 0,1 ng/ml que aumenta o 3 aumentos consecutivos de PSA	≤ 2 meses desde la recaída	Supervivencia libre de metástasis	Sin diferencias entre RT adyuvante frente a RT de rescate
RAVES	Márgenes quirúrgicos afectados o extensión extraprostática o invasión de vesículas seminales	64 Gy en 32 fracciones	≤ 6 meses desde la prostatectomía radical	PSA ≥ 0,2 ng/ml	≤ 4 meses desde la recaída	Recaída bioquímica	Sin diferencias entre RT adyuvante frente a RT de rescate
GETUG-AFU 17	pT3 R1 pN0 o pNx	66 Gy en 33 fracciones	≤ 6 meses desde la prostatectomía radical	PSA ≥ 0,2 ng/ml	Lo antes posible después de la recaída y antes de PSA = 1 ng/ml	Supervivencia libre de progresión	Sin diferencias entre RT adyuvante frente a RT de rescate

zos ( $p = 0,92$ ). En cuanto a los efectos secundarios, tales como incontinencia urinaria o fecal, fueron superiores en el brazo de tratamiento adyuvante ( $p \leq 0,001$ ). Alrededor de un 60 % de pacientes del brazo de radioterapia de rescate aún no había necesitado radioterapia (50). Estos resultados respaldan el uso de radioterapia de rescate tras prostatectomía en lugar de la radioterapia adyuvante.

De manera similar a la personalización y a la complejidad en cuanto a la duración y a la asignación de ADT en el cáncer de próstata localizado, existe este matiz en el escenario posoperatorio. Cuatro ensayos fase III han evaluado el beneficio de añadir ADT a RT tras prostatectomía (Tabla III). El metaanálisis DAD SPORT (51), que combinó los resultados de los cuatro ensayos, aunque no se incluyeron los datos finales del RADICALS-HD, demostró una ventaja en supervivencia libre de metástasis con la adición de 6 meses de ADT en comparación con RT sola (HR 0,82).

Los resultados finales de RADICALS-HD no mostraron una mejora significativa en la supervivencia libre de metástasis o la supervivencia global en el ensayo aleatorizado de 0 frente a 6 meses, ni en el ensayo aleatorio de 0 frente a 6 frente a 24 meses. Sin embargo, en la aleatorización de 6 frente a 24 meses, 24 meses de ADT mostraron una mejor supervivencia libre de metástasis a 10 años en comparación con 6 meses de ADT (78 % frente a 72 %).

### TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

Varios ensayos han evaluado recientemente el impacto de la radioterapia de la próstata en el contexto de enfermedad metastásica, dado que el tratamiento del tumor primario puede tener efectos locales y beneficios sistémicos.

El beneficio del tratamiento del tumor primario con radioterapia en pacientes con cáncer de próstata metastásico con baja carga tumoral ha sido establecido por los ensayos HORRAD (52) y STAMPEDE (53). La definición de alta o baja carga tumoral viene dada por una combinación de factores junto con el recuento de metástasis óseas. Sin embargo, no se ha evaluado cuál sería el umbral de dichas metástasis para seleccionar a aquellos pacientes que sí pudiesen beneficiarse de radioterapia de la próstata en este grupo de pacientes, así como tampoco se ha informado del papel de la RT del primario en pacientes con metástasis ganglionares no regionales.

Los resultados de un análisis retrospectivo del STAMPEDE muestra que el beneficio de supervivencia tras la radioterapia del primario disminuye gradualmente cuando aumenta el número de metástasis óseas y que el beneficio más pronunciado es en los pacientes con hasta 3 lesiones (54).

La RT de la próstata se asoció con una mejora absoluta en las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de fallo estimada a 3 años en subpoblaciones con 1, 2 o 3 metástasis. Se llevaron a cabo análisis adicionales en pacientes que solo presentaban metástasis ganglionares extrapélvicas o metástasis viscerales.

En el subgrupo de pacientes con metástasis ganglionares hubo una fuerte relación entre RT del primario y un aumento de supervivencia (HR 0,60; IC 95 %, 0,33-1,09), así

como una mejora de la supervivencia libre de fallo (FFS) (HR 0,63; IC 95 %, 0,42-0,94). No se observó ningún beneficio en OS o en FFS en pacientes con metástasis viscerales.

El ensayo PEACE-1 utilizó un diseño factorial destinado a dar respuesta a dos cuestiones: el papel de la abiraterona

Tabla III. Ensayos clínicos que evaluaron el compararon RT sola frente a RT + ADT

Ensayos	n	Brazo control	Brazo experimental	Objetivo primario	Resultados de experimental frente a control %	Mediana de seguimiento (años)
NRG/RTOG-9601	760	RT + placebo	RT + 24 m de bicalutamida	Supervivencia global	76,3 frente a 71,3	13
GETUG-AFU-16	743	RT sola	RT + 6 m de goserelina	Supervivencia libre de progresión bioquímica	80 frente a 62	9,3
NRG/RTOG-0534	1176	RT sola	RT + ADT (4-6m)		81,3 frente a 70,9	8,2
RADICALS-HD	1480 1523	RT sola RT + ADT 6 m	RT+ 6 m ADT RT + 24 m ADT	Supervivencia libre de metastasis	80 frente a 79 78 frente a 72	9



**Tabla IV.** Ensayos en marcha que evalúan el papel de la SBRT como terapia dirigida a la metástasis

NCT	Nombre oficial	Tipo	n previsto	Objetivo primario	Estado
NCT03784755	<i>A Randomized Phase III Trial of Local Ablative Therapy for Hormone Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer [PLATON]</i>	Fase III	410	Supervivencia libre de progresión	Reclutando
NCT04983095	<i>Metastasis Directed Stereotactic Body Radiotherapy for Oligo Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer</i>	Fase III	118	Supervivencia libre de progresión	Reclutando
NCT05209243	<i>Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients</i>	Fase III	266	Supervivencia libre de progresión radiológica	Reclutando
NCT05352178	<i>A New Spark in Treating Oligorecurrent Prostate Cancer: Adding Systemic Treatment to Stereotactic Body Radiotherapy or Metastasectomy: Key to Long-lasting Event-free Survival?</i>	Fase III	873	Supervivencia libre de poli-progresion metastasica	Reclutando

y el del tratamiento del primario con radioterapia, sumado todo al tratamiento estándar del paciente hormonosensible metastásico *de novo*. En cuanto al tratamiento del primario, la combinación de radioterapia con tratamiento sistémico se asoció con una mayor supervivencia libre de progresión radiológica y retraso a la resistencia a la castración en pacientes con bajo volumen tumoral, aunque no parece que exista beneficio en supervivencia global. Se observó que la radioterapia mejoro la tasa de eventos genitourinarios graves, independientemente del volumen tumoral (55).

## PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LA TERAPIA DIRIGIDA A LA METASTÁSIS

Hoy en día no disponemos de resultados de ensayos fase III que hayan evaluado el papel de la SBRT en paciente con enfermedad oligometastásica, pero sí tenemos resultados de ensayos fase II en este contexto. El ensayo STOMP evaluó los efectos de la terapia dirigida a la metástasis (MDT) en pacientes con enfermedad oligometastásica metacrónica. 62 pacientes se asignaron aleatoriamente a seguimiento frente a MDT de las lesiones visibles en PET colina. La supervivencia libre de ADT a los 5 años fue del 8 % en el grupo de seguimiento frente al 34 % en los que se sometieron a MDT (56). Otro ensayo fase II comparó SBRT frente a observación en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible oligorrecurrente, con resultados a favor del brazo de tratamiento, tanto en la supervivencia libre de progresión de PSA como en la supervivencia libre de progresión (57). Un *pool* análisis de ambos ensayos demostraron un beneficio mantenido en los pacientes que se someten a MDT sobre la observación (58).

Los resultados del ensayo EXTEND, en el que se evalúa la combinación de SBRT con ADT y su tratamiento intermitente, abre una puerta a futuros ensayos con la desescalada sistémica como parte del tratamiento de pacientes con perfiles más favorables (59).

A pesar de los resultados favorables del uso de MDT en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico u oligorrecurrente hormonosensible, deberemos esperar a la finalización de los ensayos que actualmente están en marcha en este contexto (Tabla IV).

## BIBLIOGRAFÍA

- Viani GA, Viana BS, Martin JEC, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 2016;122(13):2004-11. DOI: 10.1002/cncr.29983
- Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One* 2016;11(5):e0154499. DOI: 10.1371/journal.pone.0154499
- Zapatero A, Roch M, Büchser D, Castro P, Fernández-Banda L, Pozo G, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2017;19(9):1161-7. DOI: 10.1007/s12094-017-1655-9
- Bolla M, van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirmanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0
- Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Dose-Response in Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Results of the Dutch Multicenter Randomized

- Phase III Trial Comparing 68 Gy of Radiotherapy With 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530
6. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of Conventional-Dose vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. *JAMA* 2005;294(10):1233. DOI: 10.1001/jama.294.10.1233
  7. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2008;70(1):67-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054
  8. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1047-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4
  9. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884-90. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7397
  10. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):464-74. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00567-7
  11. Lee WR, Dignam JJ, Amin M, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Long-Term Follow-Up Analysis of NRG Oncology RTOG 0415: A Randomized Phase III Non-Inferiority Study Comparing Two Fractionation Schedules in Patients with Favorable-Risk Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2023;117(2):S3-4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.209
  12. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;394(10196):385-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6
  13. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncol* 2019;20(11):1531-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30569-8
  14. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;394(10196):385-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6
  15. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1531-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30569-8
  16. van As N, Tree A, Patel J, Ostler P, Van Der Voet H, Loblaw DA, et al. 5-Year Outcomes from PACE B: An International Phase III Randomized Controlled Trial Comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) vs. Conventionally Fractionated or Moderately Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2023;117(4):e2-3. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.08.027
  17. D'Amico A V., Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer. *JAMA* 2008;299(3). DOI: 10.1001/jama.299.3.289
  18. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of Androgen Suppression Before Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Randomized Clinical Trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33(4):332-9. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0662
  19. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Álvarez A, San-Segundo CG, Rodríguez MÁC, et al. High-dose radiotherapy and risk-adapted androgen deprivation in localised prostate cancer (DART 01/05): 10-year results of a phase 3 randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2022;23(5):671-81. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00190-5
  20. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (Radiation Therapy Oncology Group 98-05). *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2007;67(1):39-47. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.016
  21. Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S, Kikuchi T, Higashide S, et al. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. *Int J Clin Oncol* 2018;23(6):1148-59. DOI: 10.1007/s10147-018-1309-0
  22. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009;27(5):607-12. DOI: 10.1007/s00345-009-0418-9
  23. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017;24(2):8728-33.
  24. Michalski JM, Winter KA, Prestidge BR, Sanda MG, Amin M, Bice WS, et al. Effect of Brachytherapy With External Beam Radiation Therapy Versus Brachytherapy Alone for Intermediate-Risk Prostate Cancer: NRG Oncology RTOG 0232 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(24):4035-44. DOI: 10.1200/JCO.22.01856
  25. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Fiano R, Orio PF, et al. Is supplemental external beam radiation therapy necessary for patients with higher risk prostate cancer treated with 103Pd? Results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy* 2015;14(5):677-85. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.05.001
  26. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E. Is supplemental external beam radiation therapy essential to maximize brachytherapy outcomes in patients with unfavorable intermediate-risk disease? *Brachytherapy* 2016;15(1):79-84. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.09.011
  27. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2017;98(2):275-85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.026
  28. Oh J, Tyldesley S, Pai HH, McKenzie MR, Halperin RM, Duncan GG, et al. An Updated Analysis of Survival Endpoints for ASCENDE-RT, a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2020;108(3):S62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.2194
  29. Nagore G, Moreno-Olmedo E, Suárez-Gironzini V, Aakki L, LI RG, Gómez E, et al. Long-term outcomes of ultra-hypofractionated 2 fractions single day HDR brachytherapy in localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2023;186:109807. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109807
  30. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G. Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2017;124(1):56-60. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.06.014
  31. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103(2):217-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.01.007
  32. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Bryant L, Lowe GJ. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol* 2021;154:214-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.047

33. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol* 2022;23(2):304-16. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00705-1
34. Kishan AU, Steigler A, Denham JW, Zapatero A, Guerrero A, Joseph D, et al. Interplay Between Duration of Androgen Deprivation Therapy and External Beam Radiotherapy With or Without a Brachytherapy Boost for Optimal Treatment of High-risk Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2022;8(3):e216871. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6871
35. Cho E, Mostaghel EA, Russell KJ, Liao JJ, Konodi MA, Kurland BF, et al. External Beam Radiation Therapy and Abiraterone in Men With Localized Prostate Cancer: Safety and Effect on Tissue Androgens. *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2015;92(2):236-43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.020
36. Koontz BF, Hoffman KE, Halabi S, Healy P, Anand M, George DJ, et al. Combination of Radiation Therapy and Short-Term Androgen Blockade With Abiraterone Acetate Plus Prednisone for Men With High- and Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2021;109(5):1271-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.059
37. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *The Lancet* 2022;399(10323):447-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5
38. Sandler HM, Freedland SJ, Shore ND, Smith MR, Rosales RS, Brookman-May SD, et al. Patient (pt) population and radiation therapy (RT) type in the long-term phase 3 double-blind, placebo (PBO)-controlled ATLAS study of apalutamide (APA) added to androgen deprivation therapy (ADT) in high-risk localized or locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):5084-5084. DOI: 10.1200/JCO2022.40.16\_suppl.5084
39. Williams S, Davis ID, Sweeney C, Stockler MR, Martin AJ, Hague W, et al. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in androgen deprivation therapy (ADT) with radiation therapy for high risk, clinically localized prostate cancer: ENZARAD (ANZUP 1303). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.6):TPS156-TPS156. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6\_suppl.TPS156
40. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Le Prise E, Wagner JP, et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Rad Oncol\*Biophys* 2016;96(4):759-69. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2455
41. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, Dicker AP, Zeitzer KL, Gore EM, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1504-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30528-X
42. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1234-42. DOI: 10.1200/JCO.20.03282
43. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet* 2012;380(9858):2018-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61253-7
44. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *J Urol* 2009;181(3):956-62. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.032
45. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol* 2014;66(2):243-50. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.011
46. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2020;396(10260):1413-21. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1
47. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROC 08/03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1331-40. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3
48. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1341-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X
49. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *The Lancet* 2020;396(10260):1422-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8
50. Parker C, Clarke N, Cook A, Kynaston H, Meidahl Petersen P, Cross W, et al. 17640 Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): Final results of RADICALS RT randomised controlled trial. *Ann Oncol* 2023;34:S953. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2714
51. Burdett S, Fisher D, Parker CC, Sydes MR, Pommier P, Sargos P, et al. LBA64 Duration of androgen suppression with post-operative radiotherapy (DADSPORT): A collaborative meta-analysis of aggregate data. *Ann Oncol* 2022;33:S1428-9. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.067
52. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2019;75(3):410-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
53. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2018;392(10162):2353-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3
54. Ali A, Hoyle A, Haran ÁM, Brawley CD, Cook A, Amos C, et al. Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7(4):555. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7857
55. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, Sargos P, McDermott RS, Flechon A, et al. Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2x2 design. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.17):LBA5000-LBA5000. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA5000
56. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.6):10-10. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl.10
57. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(5):650. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147
58. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3377-82. DOI: 10.1200/JCO.22.00644
59. Tang C, Sherry AD, Haymaker C, Bathala T, Liu S, Fellman B, et al. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Intermittent Hormone Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2023;9(6):825. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.016

# Quimioterapia adyuvante en cáncer de próstata de alto riesgo

Marina Sierra Boada, Enrique Gallardo Díaz

Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

## Resumen

El tratamiento del cáncer de próstata (CP) localizado suele incluir un abordaje local o regional (cirugía, radioterapia) y la terapia de privación de andrógenos (TPA) al ser un tumor hormonodependiente. A pesar de estos tratamientos, los tumores localizados "de alto riesgo" presentan una tasa de recidivas importante.

A lo largo de los años, varios estudios han demostrado el beneficio de incorporar la quimioterapia (QT), en concreto docetaxel, al tratamiento del CP metastásico en combinación con la TPA.

La adición de QT en el contexto adyuvante del CP de alto riesgo continúa siendo un tema de controversia. Además, se conocen otras estrategias en este escenario que han demostrado beneficio, como añadir abiraterona y prednisona (STAMPEDE).

En este artículo revisamos los estudios que plantean añadir QT al tratamiento local y a la terapia antiandrogénica basándonos en el mismo racional y en la efectividad demostrada de los taxanos en el CP.

### Palabras clave:

Cáncer de próstata.  
Alto riesgo.  
Quimioterapia adyuvante.

## Abstract

Treatment of localized prostate cancer (CP) usually involves a local and/or regional approach (surgery, radiotherapy) and androgen deprivation therapy (TPA), as it is a hormone-dependent tumour. Despite these treatments, "high-risk" localized tumours have a significant recurrence rate.

Over the years, several studies have demonstrated the benefit of adding chemotherapy (QT), specifically docetaxel, to the treatment of metastatic CP in combination with TPA.

The addition of QT in the adjuvant setting of high-risk CP remains controversial. In addition, other strategies in this setting are known to have demonstrated benefit, such as the addition of abiraterone and prednisone (STAMPEDE).

In this article we review studies that propose adding QT to local treatment and antiandrogen therapy, based on the same rationale and the demonstrated effectiveness of taxanes in CP.

### Keywords:

Prostate cancer.  
High risk. Adjuvant chemotherapy.

*Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.*

Sierra Boada M, Gallardo Díaz E. Quimioterapia adyuvante en cáncer de próstata de alto riesgo. Rev Cáncer 2023;37(5):264-270

DOI: 10.20960/revcancer.00049

### Correspondencia:

Marina Sierra Boada. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Parc Taulí, 1. 08208 Sabadell, Barcelona  
e-mail: sierraboada@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es el cuarto tumor más diagnosticado a nivel mundial y representa el 7,3 % de todos los casos nuevos de cáncer en el hombre, según los datos de GLOBOCAN 2020 (1). En España se estima que en 2023 serán diagnosticados 29 002 casos nuevos (2). Las tasas de incidencia del CP varían según la región. Son mayores en América del Norte, Europa y Oceanía, mientras que son más bajas en África y Asia. Las tasas de mortalidad también varían según la región. Según la incidencia, son más altas en África y Asia (3).

La introducción generalizada de las pruebas del antígeno prostático específico (PSA) permite la detección de cánceres preclínicos. A pesar de eso, resultó ser la quinta causa de muerte en el hombre en 2020 (1). La mayoría de los casos se presenta en una fase temprana, acompañados de un curso indolente; sin embargo, un poco menos del 10 % de los casos presentará enfermedad metastásica de entrada, mientras que, entre los localizados, hasta un tercio de los pacientes desarrollará enfermedad metastásica en algún momento de su evolución (4).

Para estratificar el cáncer de próstata localizado, estimar el riesgo de recidiva, diferenciar los pacientes según el riesgo y seleccionar la mejor terapia se han desarrollado diferentes clasificaciones y nomogramas, algunos de los cuales se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Estos clasifican el cáncer de próstata localizado en bajo, medio y alto riesgo a partir de variables que incluyen el grado de Gleason/ISUP, los niveles del PSA, el estadio del tumor primario y el número y el porcentaje de afectación de los cilindros de la biopsia con enfermedad (5). Así, suelen clasificarse en el grupo de alto riesgo los pacientes con alguna de estas características: estadio del tumor primario mayor o igual a T3, grado de Gleason 8-10 o ISUP 4-5 y valor del PSA superior a 20 ng/mL.

El tratamiento del CP se caracteriza por su alta complejidad. Ofrece una amplia gama de opciones terapéuticas y requiere de un abordaje multidisciplinar. Sin embargo, en muchos casos estas alternativas no se han sometido a ensayos clínicos aleatorizados, lo que dificulta la obtención de conclusiones sólidas sobre cuál es la más beneficiosa. Además, es importante considerar que una alta proporción de los pacientes con CP tendrá un pronóstico excelente, por lo que reducir al máximo las toxicidades de los tratamientos en el contexto de una enfermedad localizada se convierte en una prioridad.

El tratamiento del CP localizado de alto riesgo generalmente implica abordajes locales como la radioterapia externa (RT) o la prostatectomía radical (PR) con linfadenectomía pélvica. En las últimas décadas, los avances en las

técnicas de RT han permitido aumentar las dosis de radiación sin aumentar la toxicidad, con la consiguiente mejoría de las tasas de recidiva bioquímica y clínica (6-10).

Uno de los pilares esenciales en el tratamiento del CP es la terapia de privación de andrógenos (TPA), que puede realizarse quirúrgicamente mediante una orquiectomía bilateral o médicamente a través de agonistas y antagonistas de LHRH. En la enfermedad localizada de alto riesgo, se ha demostrado que la hormonoterapia (HT) mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) cuando se combina con la RT (11) y, en algunos casos, después de la cirugía (12).

## QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

En la década de los ochenta y de los noventa del siglo pasado, el CP avanzado se convertía en resistente a la castración en situaciones próximas al final de vida, muchas veces ya en el contexto de situaciones clínicas de carácter paliativo a corto plazo. Por esta razón, surgió el concepto de segunda línea de tratamiento, incluyendo esquemas de quimioterapia (QT). En 1996 y 1999 dos ensayos mostraron beneficios al combinar mitoxantrona y prednisona frente a prednisona en monoterapia, con mejoría en el control del dolor, en los síntomas relacionados con la enfermedad y en la calidad de vida en pacientes con enfermedad metastásica "hormonorresistente"; sin embargo, estos resultados no tuvieron impacto en la supervivencia global (SG) (13,14).

El beneficio de la QT en CP se demostró en la situación metastásica de la enfermedad en 2004 mediante dos estudios aleatorizados con sendos esquemas basados en docetaxel combinado con prednisona (TAX-327) o estramustina (SWOG 99-16) frente a mitoxantrona-prednisona. En dichos estudios se demostró por primera vez, en cáncer de próstata resistente a la castración (CPRCm), beneficio en SG con *hazard ratio* (HR) = 0,76 y 0,80, respectivamente (15,16). Por último, en el estudio TROPIC, el régimen con cabazitaxel y prednisona demostró asimismo una diferencia favorable en SG de nuevo frente a prednisona en monoterapia en el escenario de CPRCm tras progresión a docetaxel (17).

Posteriormente, estudios como CHARTED y STAMPEDE posicionaron la QT con docetaxel en combinación con TPA en la primera línea de tratamiento en el CP hormonosensible metastásico (CPHSm).

El estudio CHARTED aleatorizó a 790 pacientes con CPHSm a TPA sola frente a TPA más seis ciclos de docetaxel. Demostró un beneficio de más de 13 meses en SG,



con HR = 0,61 (IC 95 %; 0,47-0,80) (18). El estudio STAMPEDE aleatorizó varios brazos de tratamiento a 2962 pacientes con CP recientemente diagnosticados. En el grupo de CPHSm, el tratamiento estándar más docetaxel fue positivo para SG con HR = 0,78 (IC 95 %; 0,66-0,93) (19). También el estudio GETUG-15 presentó resultados a favor de TPA más docetaxel en CPHSm, aunque sin alcanzar la significación estadística (20). Todos estos datos concluyeron que docetaxel se considerase como opción estándar en primera línea de tratamiento en CPHSm (21). Más recientemente, los ensayos PEACE-1 y ARASENS han demostrado el beneficio en SG en pacientes con CPHSm de las combinaciones de TPA y docetaxel con abiraterona-prednisona o darolutamida respecto a TPA y docetaxel (22,23).

## QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO

Considerando los hallazgos obtenidos en el escenario de la enfermedad diseminada, el CP localizado de alto riesgo emerge en el contexto propicio para la integración de tratamientos como la QT con el propósito de disminuir la incidencia de recidivas, tanto bioquímicas como clínicas. Además, diversas evidencias a nivel molecular respaldan la acción de los taxanos en el receptor androgénico, en particular al evitar su translocación nuclear (24,25). Del mismo modo, parece que la introducción precoz de la QT, incluso en combinación con la HT, podría proporcionar resultados más positivos en cuanto a la supervivencia de las células neoplásicas (26).

En este apartado analizaremos varios estudios aleatorizados publicados o comunicados que evalúan principalmente el papel de docetaxel, ya sea como adyuvante o concomitante, en diversas situaciones en pacientes con CP localizado de alto riesgo.

### TAX-3501

El ensayo clínico TAX-3501, publicado en 2013 (27), exploró la combinación de QT adyuvante y TPA. Este estudio factorial 2 x 2 se asignó aleatoriamente a 228 de los 1696 pacientes planeados para recibir leuprolide adyuvante inmediato (durante 18 meses) o diferido (en el momento de la progresión), con o sin la adición de seis ciclos de docetaxel después de la PR.

Lamentablemente, el estudio se vio interrumpido prematuramente por dificultades de reclutamiento, lo que limitó significativamente la potencia del análisis. Después de una mediana de seguimiento de 3,4 años, en la rama de

tratamiento inmediato presentaron progresión un 22 % (24 de 110), 10 pacientes en la rama de QT y 14 en la rama de TPA sola.

No se observaron diferencias significativas en SLP entre los cuatro grupos designados: terapia hormonal inmediata sin docetaxel, terapia hormonal inmediata con docetaxel, terapia hormonal diferida sin docetaxel y terapia hormonal diferida con docetaxel. Los autores concluyeron que el estudio no poseía suficiente poder estadístico para demostrar diferencias en ninguno de los objetivos.

### GETUG 12

GETUG 12 (29), del Grupo de Tumores Genitourinarios francés, es un estudio fase III aleatorizado que reclutó pacientes con cáncer de próstata no metastásico (CP MO) sin tratamiento previo y con al menos un factor de riesgo (T3/4, Gleason 8-10, PSA > 20 ng/ml o afectación ganglionar) para comparar TPA (durante tres años) sola o con 4 ciclos de docetaxel y estramustina administrados como neoadyuvancia. El diseño del estudio obligó a realizar una linfadenectomía pélvica inicial para estadificación. El tratamiento local fue RT o PR en el caso de ausencia de afectación ganglionar y RT en el caso de ganglios afectados en la linfadenectomía. De forma global, el 87 % de los pacientes recibió RT. La RT debía iniciarse y la prostatectomía efectuarse a los 3 meses del inicio del tratamiento sistémico. La dosis prevista de radiación fue de 74-78 Gy.

Se aleatorizó un total de 413 pacientes, 206 en el brazo de TPA sola y 207 en el brazo de TPA más docetaxel y estramustina, con estratificación por factores de riesgo. El objetivo primario fue la supervivencia libre de recidiva (SLR) en la población por intención de tratar.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 8,8 años. Un 43 % de los pacientes del grupo de TPA más QT presentó algún evento (recidiva o muerte) frente a un 54 % en el grupo de TPA. La SLR a los 8 años fue de un 62 % en el primer grupo frente un 50 % en el segundo (HR = 0,71;  $p = 0,017$ ).

Una actualización de los resultados (28) a 12 años de seguimiento mostró que la SLR mejoró en el brazo TPA + QT (49,4 %) frente al 36,3 % en el brazo TPA (HR = 0,71; (0,55; 0,93),  $p = 0,01$ ). La mediana de la SLR fue de 11,6 (9,1; NR) y de 8,1 años (7,3; 9,6). De todas formas, una de las críticas de este ensayo se da a la población incluida: solo un 42 % (brazo QT más TPA) y un 43 % (brazo TPA sola) tenían un Gleason  $\geq 8$  y solo un 29 % de la muestra presentaba afectación ganglionar.

El estudio concluye que la QT neoadyuvante con docetaxel en pacientes de alto riesgo mejora la SLR en los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, aunque se necesitan más ensayos en este escenario para tener resultados más sólidos en SG.

## RTOG 0521

El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0521, presentado en el ASCO Annual Meeting en 2015 (28), es un estudio fase III, aleatorizado, que comparó TPA durante 2 años y RT frente a TPA y RT más seis ciclos de docetaxel adyuvante tras la RT en pacientes con CP localizado de alto riesgo. Se inscribieron un total de 612 pacientes; 563 fueron evaluables. Se consideraron criterios de alto riesgo: grado de Gleason 7-8, cualquier T y PSA > 20 ng/ml o Gleason 8,  $\geq$  T2 y cualquier PSA o Gleason 9-10, cualquier T y cualquier PSA. El máximo nivel de PSA permitido en el estudio fue 150 ng/mL. La dosis de radiación prevista fue de 72-75,6 Gy y se administraron seis ciclos de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a los 28 días del fin de la RT.

La aleatorización se llevó a cabo mediante estratificación, según los factores de riesgo mencionados. La mediana de PSA fue de 15,1 ng/mL; el 53 % tenía una puntuación de Gleason de 9 a 10; el 27 % presentaba cT3 a cT4.

Con una mediana de seguimiento de 5,7 años, la SG a cuatro años fue del 89 % (IC 95 %; 0,84-0,92) en el brazo control y del 93 % en el brazo de docetaxel, con una HR = 0,69 (IC 90 %; 0,49-0,97;  $p = 0,034$ ).

Entre los objetivos secundarios, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 6 años resultó favorable, con 65 % en el brazo con QT y 55 % en el control (HR = 0,76; IC 95 %; 0,58-0,99;  $p = 0,05$ ). La tasa de recidiva bioquímica a los 6 años fue del 74 % frente al 66 % (HR = 0,81; IC 95 %; 0,58-1,11;  $p = 0,19$ ). También se describió una reducción no estadísticamente significativa en la incidencia de metástasis a distancia en el brazo de docetaxel. Por otra parte, la toxicidad de docetaxel fue aceptable y manejable.

Este ensayo fue el primero diseñado para probar la hipótesis de que la QT basada en docetaxel, que había demostrado el beneficio en SG en el escenario de CPHSm, podría mejorar la SG en los pacientes con CP localizado de alto riesgo. En aquel momento, otros estudios, como el del grupo francés ya mencionado GETUG-12 (29,30) y del grupo escandinavo (SPCG-13 y SPCG-12), no habían demostrado mejoría en la SG ni en el intervalo libre de recidiva bioquímica al añadir docetaxel adyuvante en enfermedad de riesgo intermedio (31) y tras PR, respectivamente (32). Esta discordancia entre los ensayos podría explicarse por el hecho de

que la cohorte de pacientes de RTOG 0521 incluyó pacientes con una enfermedad más agresiva. Sin embargo, existen una serie de puntos que discuten estos resultados. En primer lugar, el beneficio observado no cumple el diseño del estudio, que obligaba a demostrar una reducción del riesgo relativo del 51 % y una HR = 0,49 en la tasa anual de muertes. Además, el diseño estadístico con un análisis de una cola y una potencia del 90 % puede restar fortaleza a los resultados.

Tras la evidencia y la controversia en aquel momento, la adopción de la quimioterapia adyuvante en las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en la versión de 2016 llevó a considerar el régimen con docetaxel adyuvante para hombres aptos con CP localizado de alto y muy alto riesgo (33).

## STAMPEDE

El estudio STAMPEDE (34) es un ensayo clínico fase II/III, aleatorizado, con un diseño complejo de cuatro brazos que comparaba la adición de docetaxel o ácido zoledrónico (AZ) o ambos al tratamiento estándar de TPA. En el caso de los pacientes CPMO de nuevo diagnóstico, el tratamiento incluyó la RT locorregional (Fig. 1).

El estudio incluyó un total de 2962 pacientes: el 61 % de los pacientes, metastásicos (M1); el 24 %, de alto riesgo (con al menos dos criterios de alto riesgo: T3-4, Gleason 8-10, o PSA > 40 ng/ml), pero sin afectación ganglionar (NO) y MO, y el 15 %, con ganglios afectados (N+) o sin filiar (Nx) y MO. Algunos de los criterios de estratificación fueron la presencia o no de metástasis y de afectación ganglionar. El esquema de QT utilizado consistió en 6 ciclos de docetaxel con la dosis estándar de 75 mg/m<sup>2</sup>. El uso de RT fue similar entre las diferentes ramas (25 y 27 %).

La SG se definió como objetivo primario definitivo y la supervivencia libre de fracaso (SLF), como objetivo primario intermedio. La SG se definió como el tiempo entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa.

En el estudio se objetivó una diferencia de SG estadísticamente significativa a favor del grupo TPA + docetaxel, con una HR de 0,78 (IC 95% 0,66-0,93;  $p = 0,006$ ), una mediana de 81 meses y una supervivencia a 5 años del 63 % frente al grupo de TPA, con una mediana de SG de 71 meses y una supervivencia a 5 años del 55 %. Existió también beneficio en la SG en el brazo de TPA + AZ + docetaxel (HR= 0,82, IC 95% 0,69-0,97;  $p = 0,022$ ), con una mediana de 76 meses y una supervivencia a 5 años del 60 %. No se evidenció beneficio en supervivencia en el brazo de AZ + TPA respecto a TPA sola.

Dada la heterogeneidad de los pacientes, con grupos de diferente pronóstico, el grupo de gestión del ensayo STAMPEDE consideró apropiado informar por separado de los resultados a largo plazo de los pacientes metastásicos y no metastásicos. Presentamos el análisis publicado de pacientes con enfermedad no metastásica (35), lo que permite una evaluación en profundidad de los resultados de docetaxel en poblaciones con N1 y N0 mediante el uso estándar de RT locorregional.

Se reclutaron 690 pacientes M0; se asignaron aleatoriamente 2:1 un total de 460 en el grupo control con TPA y 230 en el grupo con TPA + docetaxel. La mediana de seguimiento fue de 6,5 años, con 142 eventos de supervivencia libre de progresión metastásica (SLPm). Los resultados fueron negativos para el objetivo primario del estudio; el brazo de docetaxel no demostró aumentar la SLPm de manera significativa frente al brazo control (HR = 0,89; IC 95 %; 0,66-1,19;  $p = 0,43$ ).

La proporción de pacientes libres de eventos a los 5 años fue del 77 % (IC 95 %; 0,73-0,81) en el grupo de control y del 82 % (IC 95 %; 0,78-0,87) en el grupo de docetaxel.

Sin embargo, TPA+ docetaxel sí consiguió mejorar la SLF (HR = 0,70; IC 95 %; 0,55-0,88;  $p = 0,002$ ) y la SLP ( $p = 0,03$ ), diferencia restringida del tiempo medio de supervivencia = 5,8 meses, (IC 95 % 0,5-11,2;  $p = 0,03$ ), pero no demostró evidencia de beneficio en SG.

En general, estos análisis a largo plazo de pacientes no metastásicos en STAMPEDE no demostraron un beneficio del uso de QT con docetaxel en términos de SLP ni de SG. Los hallazgos son consistentes con los ensayos que abordan la misma pregunta. Vale la pena considerar estos puntos en conjunto para pacientes seleccionados en esta población e interpretarlos en el contexto de datos más recientes que informan de un beneficio estadística y clínicamente significativo al agregar acetato de abiraterona y prednisona en esta población M0 en el mismo protocolo STAMPEDE.

## RTOG 9902

El estudio RTOG 9902 (36) comparó, con diseño de ensayo fase III aleatorizado, la adición de QT adyuvante añadida a TPA + RT en pacientes con CP localizado de alto riesgo utilizando como citotóxicos, a diferencia del resto, paclitaxel, etopósido y estramustina. El objetivo primario del estudio fue la mejoría de la SG.

La definición de alto riesgo fue: PSA 20-100 ng/ml y Gleason  $\geq 7$  o estadio clínico  $\geq T2$ , Gleason 8 y PSA  $< 100$  ng/ml.

Se eligieron 380 pacientes, el 68 % con Gleason 8-10 y el 34 %, estadio T3 o T4. La mediana de seguimiento fue de 9,2 años. El ensayo cerró prematuramente debido al exceso de eventos tromboembólicos en la rama de QT.

Los resultados a 10 años no revelaron diferencias entre los brazos de TPA + RT y de TPA + RT + QT en la SG (65 % frente a 63 %,  $p = 0,81$ ), recidiva bioquímica, progresión local, M1 a distancia ni supervivencia libre de enfermedad. No obstante, los autores concluyen que el cierre prematuro del estudio pudo haber reducido la potencia estadística.

## VETERANS AFFAIRS CSP #553

El estudio #553 del VA Cooperative Studies Group también evaluó la eficacia de docetaxel y prednisona adyuvante frente al seguimiento estándar después de PR en pacientes con CP de alto riesgo identificado por sus características clínicas (37). El reclutamiento resultó muy lento, por lo que el estudio se cerró antes de alcanzar el objetivo. En total, 297 pacientes con CP de alto riesgo fueron asignados aleatoriamente para recibir 6 ciclos de docetaxel cada 3 semanas con prednisona continua pero sin TPA. Con una mediana de seguimiento de 62,4 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP (55,5 frente a 45,6 meses;  $p = 0,26$ ). Sin embargo, en el análisis de subgrupos, los pacientes con al menos una estadificación tumoral pT3b y los hombres afroamericanos obtuvieron beneficios del tratamiento con docetaxel (HR = 0,58; IC 95 %; 0,34-0,98;  $p = 0,04$ ) y para hombres afroamericanos con  $\geq pT3b$  (HR = 0,54; IC 95 % 0,29-1,01;  $p = 0,054$ ).

Referente a la toxicidad, los efectos adversos de grado 3 más frecuentes fueron neutropenia (40 %), con neutropenia febril en un 1,4 %, hiperglicemia (18 %) y astenia (5 %).

## METAANÁLISIS SOBRE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE DESPUÉS DE UNA PRIMERA TERAPIA LOCAL

Varios ensayos clínicos aleatorizados han probado recientemente la QT adyuvante en pacientes con CP de alto riesgo después de la terapia local primaria. El objetivo de este estudio que presentamos (38) fue realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos que evalúan la quimioterapia adyuvante en pacientes con CP de alto riesgo después de la terapia local primaria, sea PR o RT locorregional. El criterio de valoración principal fue la SG y los secundarios fueron la SLE y la supervivencia libre de recurrencia bioquímica (SLRB). Se incluyeron 7 ensayos en el presente estudio. El metaanálisis no mostró un beneficio

significativo en la SG de la QT después del tratamiento local primario (HR = 0,87; IC 95 %; 0,72-1,05;  $p = 0,15$ ), pero la QT basada en docetaxel se asoció con una ligera mejora de la SG (HR = 0,79; IC 95 %; 0,63-0,98;  $p = 0,03$ ). Tampoco mostró un beneficio significativo en SLE ni SLRB.

En este metaanálisis se incluyeron estudios con diferentes terapias locales primarias; la mayoría recibió radioterapia y no PR. Como conclusión, podemos decir que este metaanálisis muestra un ligero beneficio de docetaxel en la SG, pero que el papel de la QT adyuvante continúa, a día de hoy, siendo un tema de controversia.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes diagnosticados de CP y clasificados como de alto riesgo se enfrentan a dudas acerca del plan de tratamiento más apropiado. Después de la fase inicial de tratamiento, sea quirúrgico o RT, se ha observado que la administración adyuvante de terapias de privación androgénica se relaciona con diferentes niveles de prolongación en el tiempo de supervivencia. Sin embargo, a medida que se extiende la duración del tratamiento, se ha observado una disminución en la efectividad debido al desarrollo de resistencias o a la reducción de la sensibilidad del tratamiento. Como respuesta a este desafío, ya hace tiempo que la investigación se centra en el campo emergente de la combinación de fármacos.

En esta pequeña revisión se han presentado varios de los estudios que han abordado en detalle el tratamiento adyuvante para el CP localizado de alto riesgo, proporcionando una visión global de las opciones terapéuticas disponibles. A pesar de esto, el papel de la QT adyuvante, principalmente abordada en estudios con esquemas basados en docetaxel, no queda claro, no hay datos robustos que nos aclaren si es beneficiosa o no para este perfil de pacientes. Cabe destacar que para tener resultados de supervivencia en CP no metastásico se necesita un seguimiento muy prolongado. De ahí ha surgido la idea de plantear un escenario neoadyuvante (NCT01941550, NCT01076335) con el fin de reducir el nivel del PSA, el estadio tumoral, el nivel hormonal y retrasar el progreso de la enfermedad, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes. También sabemos que el empleo de abiraterona en el escenario no metastásico ha demostrado beneficio en supervivencia, por lo que otras estrategias podrían ser también una buena opción para este grupo de pacientes.

De todas formas, nuestra limitación se basa y se basará probablemente durante un tiempo largo en conocer mejor los subtipos de riesgo y, por lo tanto, definir y seleccionar

mejor a los pacientes. El uso de modelos de estratificación de riesgo genómico basados en muestras de biopsia o cirugía probablemente nos permitirá, en un futuro, seleccionar y diferenciar los pacientes con mayor riesgo de metástasis y mortalidad específica.

Por ahora, las guías clínicas nos recomiendan que consideremos el uso de QT neoadyuvante/adyuvante en pacientes jóvenes de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Las cifras del cáncer en España SEOM; 2023 [consultado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2023 [consultado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
4. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vázquez S, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23:969-79. DOI: 10.1007/s12094-021-02561-5
5. D'Amico A V, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:168-73. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.1.168
6. Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:31-8. DOI: 10.1038/nrurol.2009.237
7. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomised phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530
8. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02829-8
9. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomised controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-9. DOI: 10.1001/jama.294.10.1233
10. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomised dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054
11. Bolla M, Laramas M; Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean arEa (AROME). Combined hormone therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(Suppl. 1):e30-4. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.11.003
12. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472-9. DOI: 10.1016/S1473-0700(06)70700-8
13. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hor-

- hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1764-5. DOI: 10.1200/JCO1996.14.6.1756
14. 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 leukaemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506-513. DOI: 10.1200/JCO1999.17.8.2506
  15. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
  16. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318
  17. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X
  18. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747
  19. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
  20. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
  21. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
  22. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022;399(10336):1695-707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
  23. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
  24. Gan L, Chen S, Wang Y, et al. Inhibition of the androgen receptor as a novel mechanism of taxol chemotherapy in prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:8386-94. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1504
  25. Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, et al. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res* 2010;70:7992-8002. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0585
  26. Eigl BJC, Eggen SE, Baybik J, et al. Timing is everything: pre-clinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemohormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:4905-11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2140
  27. Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501). *Cancer* 2013;119:3610-8. DOI: 10.1002/cncr.28270
  28. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1159-68. DOI: 10.1200/JCO.18.02158
  29. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:787-94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X
  30. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Updated results of GETUG-12, a phase III trial of docetaxel-based chemotherapy in high-risk localized prostate cancer. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):abstr 7910.
  31. Kellokumpu-Lehtinen PI, Hjalml-Erickson M, Astrom L, et al. A randomised phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical radiotherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: Results of SPCG-13 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl:abstr 5000). DOI: 10.1200/JCO2018.36.15\_suppl.5000
  32. Ahlgren GM, Flodgren P, Tammela TLJ, et al. Surveillance after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Results from the prospective randomised, open-label phase III Scandinavian Prostate Cancer Group 12 trial. *Eur Urol* 2018;73:870-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.012
  33. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnsen RR, et al. Prostate cancer, version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016;14:19-30. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0004
  34. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
  35. James ND, Ingleby FC, Clarke NW, et al. Docetaxel for Nonmetastatic Prostate Cancer: Long-Term Survival Outcomes in the STAMPEDE Randomized Controlled Trial. *JNCI Cancer Spectr* 2022;6(4):pkac043.
  36. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group phase 3 randomized trial NRG Oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(2):294-302. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.024
  37. Lin D, Garzotto M, Aronson W, et al. VA CSP 553 Chemotherapy after prostatectomy (CAP) for high risk prostate carcinoma: a phase III randomised study [AUA abstract P1-LBA06]. *J Urol* 2016;195(Suppl.4):e1071. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.129
  38. Zhang Q, Huang J, Xie C, Wu T. Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Prostate Cancer Patients after Primary Local Therapy: Recurrence, Metastasis, and Survival - A Meta-Analysis. *Urol Int* 2021;105(5-6):394-401. DOI: 10.1159/000513941