



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**“FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA CON RADIOTERAPIA DE
INTENSIDAD MODULADA”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA**

EN

RADIO ONCOLOGIA

P R E S E N T A

DR. ROBERTO C. DELGADO VELAZQUEZ

ASESOR DE TESIS

DR. ALFONSO ROJAS RIVERA

MEDICO ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGIA



MEXICO, D. F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

TÍTULO

**“FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER
DE PRÓSTATA CON RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD
MODULADA”**

Trabajo de Investigación que con motivo de tesis para obtener el Título de
Especialista en RADIO ONCOLOGIA

Presenta:

DR. ROBERTO CARLOS DELGADO VELAZQUEZ

Médico residente de CUARTO grado de la especialidad en RADIO ONCOLOGIA

Asesor de Tesis:

DR. ALFONSO ROJAS RIVERA

Médico especialista en RADIO ONCOLOGIA

Profesor adjunto de la Especialidad

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

APROBACIÓN DE TESIS

DR. FRANCISCO P. NAVARRO REYNOSO

Médico especialista en Neumología y Cirugía de Tórax
Director Médico del Hospital General de México

DR. JOSE FRANCISCO GONZALEZ MARTINEZ

Director de Educación y Capacitación en salud
Hospital General de México

**“FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER
DE PRÓSTATA CON RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD
MODULADA”**

FIRMA DE ASESORES DE INVESTIGACIÓN

DR. ALFONSO ROJAS RIVERA

Médico especialista en Radio oncología HGM

Profesor adjunto de la Especialidad.

Asesor de materia y metodológico

DEDICATORIA

A mi hija paulinita, motor que me impulsa a superarme
A paulina, sin ti no sería nada.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme lograr un sueño más.

Me he puesto a escribir la lista de personas a las que deseo citar en el apartado de agradecimientos y no he podido evitar pensar que son los acontecimientos los que nos llevan a tomar decisiones que nunca nos habíamos planteado o bien habían pasado por nuestro pensamiento sin arraigar, que siempre hay alguien para darte el impulso inicial y algunas personas que apoyan tu decisión.

Antes que nada, Al Dr. Mario Enríquez Barrera, que me permitió continuar con mis estudios, evitando así truncar mis sueños. Eternamente, gracias, SIN SU APOYO NADA HOY SERÍA POSIBLE.

Quiero expresar mi gratitud al Dr. Alfonso Rojas-Rivera, director de este proyecto de tesis, por haber insistido de forma reiterada en su realización, considerándome capaz de emprender y finalizar tan largo camino, quien además personalmente me ha ayudado en la revisión de las historias clínicas y muchos de los pacientes incluidos en este trabajo fueron tratados por él. Gracias maestro.

A la Técnica Radioterapeuta Claudia del servicio de Física Radioterápica, quien me brindo apoyo incondicional y de forma desinteresada, para la obtención de base de datos.

Mi más profundo agradecimiento al Dr. Ignacio Reyes que me oriento en la creación y análisis de la base de datos y he comentado con él algunas dudas estadísticas.

A mi familia:

A todos los que me han ayudado a robar tiempo al tiempo.

A Paulina Florián, por interrumpir temporalmente parte de sus proyectos personales para que yo pudiera realizar la tesis sin que se distorsionara nuestro equilibrio familiar.

A mi hija Paulina, quien siempre me motivo para cumplir mis sueños. Gracias amor.

A Ma. Aurora Miranda, sin tu apoyo en el cuidado y educación de mi hija, nada sería posible, no hay palabras para decirlo. Gracias bolita. Deuda eterna.

A Edgar Florián, más que un suegro, un amigo, un guía en los momentos difíciles, muchas gracias.

A Cristina Miranda, Melesio González Ramírez y familia, que han intervenido en el cuidado de mi hija, en los tiempos difíciles, gracias por todo su apoyo.

Adriana Florián, no me podía olvidar de ti. Gracias por cuidar a mi hija, gracias por tus cuidados a mi hija, tus regaños, tus enojos, por enseñarle tus animes. Gracias por ser sakura...

Finalmente mi agradecimiento y máximo respeto a todos los pacientes que se ponen en nuestras manos y que nos agradecen cada día haber hecho por ellos lo máximo que podemos.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AP-PA: ánteroposterior-pósterioanterior
CPH: cáncer de próstata hereditario
DES: dietilestilbestrol
DPSA-ZT: densidad de PSA de la zona transicional
DT: desviación típica
EORTC: *European Organization for Research on Treatment for Cancer*
FCCC: *Fox Chase Cancer Center*
FDG: fluorodesoxiglucosa
G+: ganglios positivos
HBP: hipertrofia benigna de próstata
HI-FU: *high-intensity focused ultrasound* (ultrasonidos de alta frecuencia focalizados)
HGM: Hospital General de México
IC: intervalo de confianza
IGF-I: *Insulinlike growth factor I* (factor de crecimiento tipo insulina I)
IMRT: *Intensity Modulated Radiation Therapy* (Radioterapia de intensidad modulada)
LH-RH: *luteinizing hormone-releasing hormone* (hormona liberadora de la hormona lut)
MDACC: *M. D. Anderson Cancer Center*
MSKCC: *Memorial Sloan Kettering Cancer*
N+: afectación ganglionar
OR: *Odds Ratio*
PET: *positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones)
PIA: *proliferative inflammatory atrophy* (atrofia inflamatoria proliferativa)
PIN: *prostatic intraepithelial neoplasia* (neoplasia prostática intraepitelial)
PR: prostatectomía radical
PSA: prostatespecíficantigen (antígeno prostático específico)
PSAL: PSA libre
PSAT: PSA total
RT: radioterapia
RTC-3D: radioterapia conformada tridimensional
RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*
RTU: resección transuretral
SG: supervivencia global
SVCE: supervivencia causa específica
SVLEC: supervivencia libre de enfermedad clínica
SVLFB: supervivencia libre de falla bioquímico
SVLP: supervivencia libre de progresión
TPSA nadir: tiempo en alcanzar el PSA nadir
TC: tomografía computarizada
TR: tacto rectal

ABREVIATURAS.....	V
AGRADECIMIENTOS.....	I
BIBLIOGRAFÍA.....	259
ÍNDICE.....	VII
PRÓLOGO.....	1
1 RESUMEN.....	3
2 INTRODUCCIÓN.....	5
2.1 Características generales de los tumores de próstata.....	5
2.2 Datos epidemiológicos.....	5
2.3 Etiología y factores de riesgo.....	6
2.3.1 Edad.....	6
2.3.2 Hormonas.....	6
2.3.3 Raza.....	7
2.3.4 Dieta.....	7
2.3.5 Tabaco.....	7
2.3.6 Hipertrofia benigna de próstata.....	8
2.3.7 Infecciones prostáticas.....	8
2.3.8 PIN (Prostaticintraepithelial neoplasia).....	8
2.3.9 Actividad sexual y vasectomía.....	10
2.3.10 Factores exposicionales.....	11
2.3.11 Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario (CPH).....	11
2.3.12 Quimioprevención.....	14
2.4 Anatomía.....	15
2.5 Histopatología.....	18
2.6 Clasificación clínica.....	20
2.7 Diagnóstico del cáncer de próstata.....	22
2.8 Estadiaje del cáncer de próstata.....	25
2.8.1 Tacto rectal.....	25
2.8.2 Contribución del diagnóstico por la imagen.....	26
2.8.3 Utilización de nomogramas.....	27
2.8.4 Clasificación de los pacientes según grupos de riesgo de recidiva.....	30
2.9 Opciones terapéuticas del cáncer de próstata localizado según “estado del arte”.....	31
2.9.1 Prostatectomía radical.....	31
2.9.2 Radioterapia externa.....	33
2.9.2.1 Esbozo histórico.....	33
2.9.2.2 Tratamiento del cáncer de próstata localizado con RT convencional.....	34
2.9.2.3 Radioterapia Conformada Tridimensional y escalamiento de dosis.....	38
2.9.2.4 Valoración de la respuesta a la Radioterapia.....	44
2.9.2.5 Toxicidad de la Radioterapia.....	53
2.9.2.6 Segundas neoplasias.....	60
2.9.2.7 Prostatectomía versus radioterapia.....	60
2.9.2.8 Radioterapia después de Prostatectomía radical.....	65

2.9.3 Braquiterapia.....	68
2.9.4 Hormonoterapia.....	75
2.9.4.1 Asociación de hormonoterapia a Prostatectomía radical.....	76
2.9.4.2 Asociación de la hormonoterapia a la radioterapia radical.....	78
2.9.5 Crioterapia.....	95
2.9.6 Vigilancia.....	96
2.9.7 Otros Tratamientos.....	98
3 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	99
4 PACIENTES Y MÉTODOS.....	101
4.1 Consideraciones sobre la recogida de datos.....	101
4.2 Base de datos codificada: enfermedad, tratamiento, los resultados evolutivos.....	102
4.3 Análisis estadístico.....	111
4.4 Descripción del grupo estudiado.....	112
4.5 Clasificación de los pacientes.....	113
4.5.1 Clasificación de los pacientes según el motivo de elección de radioterapia externa.....	113
4.5.2 Edad.....	114
4.5.3 Clasificación de los pacientes según la extensión de la enfermedad.....	114
4.5.4 Distribución de los pacientes según grado Gleason combinado.....	115
4.5.5 Clasificación de los pacientes según el valor de PSA en el diagnóstico.....	116
4.5.6 Clasificación de los pacientes según factores pronóstico.....	117
4.6 Descripción del tratamiento realizado.....	118
4.6.1 Evolución de los tratamientos en el período que comprende el estudio.....	118
4.6.2 Tratamientos previos a la radioterapia.....	119
4.6.2.1 Tratamientos quirúrgicos.....	119
4.6.2.2 Hormonoterapia.....	120
4.6.3 Características del tratamiento con radioterapia externa.....	120
4.6.3.1 Planificación del tratamiento con radioterapia.....	120
4.6.3.2 Energía utilizada.....	121
4.6.3.3 Campos de tratamiento.....	122
4.6.3.4 Dosis de radioterapia y fraccionamiento.....	124
5 RESULTADOS	125
5.1 Variación de la edad media del grupo estudiado a lo largo del período.....	125
5.2 Dependencia entre las variables previas al tratamiento.....	126
5.3 Respuesta a la radioterapia.....	127
5.4 Fallo bioquímico y progresión de la enfermedad.....	136
5.5 Recidiva local.....	143
5.6 Recidiva ganglionar.....	150
5.7 Metástasis.....	150
5.8 Toxicidad.....	154
5.8.1 Toxicidad de la cirugía.....	154
5.8.2 Toxicidad de la hormonoterapia.....	155
5.8.3 Toxicidad de la radioterapia.....	155
5.8.3.1 Toxicidad aguda.....	156
5.8.3.2 Toxicidad crónica.....	165
5.8.3.3 Disfunción eréctil.....	176
5.8.3.4 Tratamiento de la toxicidad.....	178
5.9 Tratamiento de la recidiva.....	179
5.10 Segundas neoplasias.....	180

5.11 Estado en el último control (EUC).....	181
5.12 Supervivencia global (SG).....	184
5.13 Supervivencia causa específica (SVCE).....	185
5.14 Supervivencia libre de falla bioquímico (SVLFB).....	191
5.15 Supervivencia libre de enfermedad clínica (SVLEC).....	193
5.16 Supervivencia libre de progresión (SVLP).....	194
5.17 Supervivencia libre de fallo bioquímico según estadio.....	195
5.18 Supervivencia libre de enfermedad clínica según estadio.....	196
5.19 Supervivencia libre de progresión según estadio.....	197
5.20 Supervivencia libre de fallo bioquímico según Gleason.....	198
5.21 Supervivencia libre de enfermedad clínica según Gleason.....	199
5.22 Supervivencia libre de progresión según Gleason.....	200
5.23 Supervivencia libre de fallo bioquímico según PSA.....	201
5.24 Supervivencia libre de enfermedad clínica según PSA.....	202
5.25 Supervivencia libre de progresión según PSA.....	203
5.26 Supervivencia libre de fallo bioquímico según Grupo de Riesgo.....	204
5.27 Supervivencia libre de enfermedad clínica según Grupo de Riesgo.....	205
5.28 Supervivencia libre de progresión según Grupo de Riesgo.....	206
5.29 Factores pronóstico de diseminación precoz.....	206
5.30 Estadios T3 –T4.....	209
5.31 Radioterapia de la recidiva post-Prostatectomía.....	213
6 DISCUSIÓN.....	221
7 CONCLUSIONES.....	257

PROLOGO

Actualmente, la radioterapia ocupa el segundo lugar, después de la cirugía, como elemento fundamental en la terapia antineoplásica.

Diversos autores, entre ellos Devita y Pérez, han reportado que 50-60% de los tumores pueden curarse con la contribución de diversos métodos terapéuticos: cirugía 50%, radioterapia 28-30%, cirugía más radioterapia 14%, quimioterapia 3%, quimioterapia más otros métodos 5-6%.

Con base en lo anterior, poco más de 40% de los pacientes se someterá en algún momento a tratamiento con radiaciones ionizantes con intento curativo y más de 80% con intención paliativa, lo cual traduce como vemos, un papel estelar de la radioterapia en muchas neoplasias, ya sea con fin curativo y/o paliativo.

Este estudio retrospectivo, muestra pues, la experiencia del Hospital General de México en el tratamiento del cáncer de próstata con Radioterapia de Intensidad Modulada.

La radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT, por sus siglas en inglés) es una modalidad radioterapéutica de reciente introducción en la práctica clínica, con los primeros tratamientos en el año de 1996.

En México, en instituciones públicas, el Hospital General de México es pionero en este tipo de tratamiento, poniéndose en marcha desde el 2007. Actualmente otros centros privados y públicos ya realizan también dicha modalidad de tratamiento.

En general, la radioterapia IMRT se caracteriza por ser una modalidad radioterapéutica de alta precisión que utiliza aceleradores lineales controlados por computadora a fin de radiar de forma selectiva el tejido maligno, con lo cual mantiene, tan bajo como sea posible, la dosis de radiación absorbida por el tejido sano circundante.

Con el uso de procesos de optimación, el software de planeación de tratamientos radioterapéuticos calcula perfiles de intensidad de radiación, los cuales producen distribuciones de dosis que se ajustan a la forma geométrica del tumor y reducen así la dosis absorbida, que reciben los órganos circundantes sanos que los rodean.

PROLOGO

Durante estos años, el papel de la radioterapia como tratamiento radical del cáncer de próstata localizado ha ido aumentando gracias a los resultados publicados por centros con gran experiencia en el tema.

Motivado por el impacto que tiene la radioterapia como modalidad terapéutica en el manejo del cáncer, me di a la tarea de analizar la experiencia en el manejo del cáncer de próstata, mediante el uso de radioterapia, por lo cual en el periodo de septiembre de 2012 a Enero de 2013, se llevo a cabo la revisión y actualización de las historias clínicas de los xxx pacientes incluidos en el presente trabajo y durante el año 2013 procedimos a realizar el estudio estadístico de los datos con el fin de analizar la experiencia acumulada en el manejo de dichos pacientes.

Al principio durante la elaboración de dicho proyecto de tesis, pensé que un estudio retrospectivo carecía de interés, sobre todo si se comparaba con el gran número de publicaciones que aparecen semanalmente sobre este tema y que para un proyecto de tesis era preferible un estudio prospectivo, probablemente con una parte experimental que aportara algún resultado original.

Una segunda reflexión a lo largo de los meses siguientes me llevó a considerar que:

1. Durante muchos años nos hemos preocupado de tratar a los pacientes con cáncer de próstata lo mejor posible, conforme a los recursos disponibles, adaptándonos en la medida que podíamos a los nuevos avances tecnológicos y considerando con reservas las aportaciones de los centros con gran experiencia en el tema a través de las publicaciones en revistas prestigiosas.
2. Alguien debía revisar nuestra experiencia teniendo en cuenta el esfuerzo realizado por el todo personal del Hospital General de México, que han participado en el tratamiento de casi xxx pacientes con cáncer de próstata.
3. Los médicos que dedicamos la mayor parte de nuestra jornada a la asistencia durante años tenemos percepciones derivadas de la experiencia acumulada, influidos por los últimos resultados publicados en la literatura médica, pero únicamente el análisis estadístico estricto de los datos nos permite transformar una intuición en una evidencia científica.

Una vez finalizado este proyecto de tesis he mirado hacia atrás y realmente el camino ha sido largo y difícil, pero creo que ahora estamos en disposición de contestar no sólo si curamos el cáncer de próstata con radioterapia sino algo más importante: Cómo podemos curar más y mejor.

1 RESUMEN

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte por cáncer, solo detrás del cáncer de pulmón en México. La historia natural de este tumor es incierta y la Prostatectomía radical sigue siendo el tratamiento de elección en los estadios localizados. La aparición de la radioterapia conformada tridimensional, la evidencia del beneficio de la hormonoterapia asociada y la normalización de los criterios de respuesta han contribuido a considerar la radioterapia como un tratamiento curativo alternativo a la Prostatectomía, y el tratamiento de elección en los tumores localmente avanzados. El mejor conocimiento de los factores pronóstico permite individualizar y optimizar los tratamientos con radioterapia.

Del grupo estudiado:

Se han revisado 130 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa con intención radical en el *Hospital General de México* en el período comprendido entre 2007-2012. Sólo en un 16% de los casos se consideró la radioterapia como tratamiento de primera elección. Edad media: 68.5 años. Estadio: 24% T1; 45% T2, 29% T3, 1% T4 y 1% N+. En 12% se desconoce el Gleason; 13% Gleason ≤ 4 , 60% ≤ 7 y 15% > 7 . Un 17% de pacientes sin PSA inicial; 4% < 4 ng/ml, 32% 4-10 ng/ml; 24% $> 10-20$ ng/ml y 23% > 20 ng/ml. Grupo de riesgo: 20% bajo, 28% intermedio, 27% alto y 25% no clasificables.

De los tratamientos realizados:

Un 58% realizó hormonoterapia asociada y un 3% había realizado previamente prostatectomía radical. 98% de los pacientes se trataron con IMRT y 2% con RT3D Conformal con fotones de 6 MV. En 107 pacientes se realizó irradiación pélvica electiva. Dosis media administrada en próstata: 70 Gy. En 103 pacientes se ha podido valorar el control bioquímico de acuerdo con la definición propuesta por la ASTRO. Para la valoración de la toxicidad se han utilizado las escalas de la RTOG.

Resultados:

***Respuesta a la radioterapia:** un 18% no respondieron a la radioterapia. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio del **PSA nadir** del grupo de pacientes que presentaron fallo bioquímico y el del grupo de pacientes libres de fallo bioquímico (1.12 vs 0.65 ng/ml); si sólo tratados con radioterapia (1.57 vs 1.12 ng/ml; $p < 0.001$) si hormonoterapia asociada (0.94 vs 0.32 ng/ml; $p < 0.001$). Un PSA nadir ≥ 1 ng/ml se asocia con mayor probabilidad de presentar fallo bioquímico ($p = 0.013$), mayor riesgo de progresión de la enfermedad (OR: 2.57; $p = 0.001$) y un aumento del riesgo de morir por cáncer de próstata ($p = 0.001$)

Los pacientes que alcanzan un PSA nadir más rápidamente durante el primer año después de la radioterapia, presentaron mayor riesgo de progresión bioquímica y/o clínica que los pacientes en los que el PSA descendió lentamente (41% vs 24%; p=0.001).

***Fallo bioquímico:** 27%; Factores pronóstico: edad (p=0.010), estadio (p=0.001), Gleason (p=0.003), dosis (p< 0.001) y PSA nadir < 1 ng/ml (p=0.033). Un 39% de los pacientes con fallo bioquímico presentaron progresión clínica vs un 8% de los pacientes libres de fallo bioquímico (p<0.001)

***Recidiva local:** 10.4%; factores pronóstico: estadio (p=0.005) y dosis (p= 0.05).

***Metástasis:** 11%; factores pronóstico: edad (p=0.046), Gleason (p=0.006), estadio (p<0.001), dosis (p=0.009), PSA nadir < 1ng/ml (p<0.001), fallo bioquímico (p<0.001), recidiva local (0.009).

***Toxicidad aguda** grado ≥ 2 :66%: La utilización de RT3D (p=0.014) y la irradiación pélvica (p=0.019) se asocia significativamente con un aumento de la toxicidad aguda.

***Toxicidad crónica** grado ≥ 2 : 22.8%. Factores pronóstico: haber presentado toxicidad aguda (p<0.001), la realización de una RTU (p=0.009) y la irradiación pélvica electiva (0.041). La RTU prostática se asocia con un aumento de la toxicidad miccional crónica, pero independientemente de la existencia de este antecedente, la incidencia de estenosis uretral e incontinencia continua siendo baja (< 1%). La administración de hormonoterapia se asocia a disfunción eréctil.

***SG** 84% a 5 años, 51% a 10 años y 38% a 15 años. La única variable asociada a una menor supervivencia global con significación estadística es no alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml.

***SVCE** 93% a 5 años, 68% a 10 años y 57% a 15 años. El estadio se ha confirmado como un potente factor pronóstico de la muerte por cáncer de próstata, conjuntamente con la dosis y el PSA nadir.

***SVLEC** 77% a 5 años y 59% a 10 años.

***SVLFB** es de 72.6% a 5 y 10 años.

***SVLP** es del 58% a 5 años y 30 % a 10 años.

En un 50% de los casos la **causa de muerte** fue el cáncer de próstata (9%). La mortalidad por cáncer de próstata se relaciona en primer lugar con el estadio del tumor (20% en estadios T3-T4 vs 3.8% en estadios T1-T2). Sólo en 1 paciente la causa de muerte se asoció a toxicidad por la radioterapia.

***Radioterapia después de prostatectomía:** 94% respondieron a la radioterapia \pm Hormonoterapia. SVLP: 57% a 5 años y 37% a 10 años).

2 INTRODUCCIÓN

2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TUMORES DE PRÓSTATA

Aún hoy existen incertidumbres sobre la historia natural del cáncer de próstata. Desconocemos qué factores predisponen hacia esta enfermedad, qué factores determinan que unos tumores proliferen o bien permanezcan indolentes dentro de la glándula prostática. Tampoco sabemos qué factores facilitarán la invasión capsular, metastatizarán y finalmente provocarán la muerte del paciente. Sin embargo, a partir de los resultados comunicados por grupos con experiencia en el manejo del cáncer de próstata exclusivamente con vigilancia, se han podido conocer detalles de la historia natural de este tumor en algunos estadios. Parece ser que los tumores bien diferenciados, órganoconfinados y de pequeño volumen, presentan baja agresividad y que por tanto no se beneficiarían de un diagnóstico precoz. (Albertsen 1995) (Chodak, 1994.)

El cáncer de próstata raramente se diagnostica en hombres con menos de 40 años y es infrecuente su diagnóstico antes de los 50 años, aumentando su incidencia a partir de esta edad. Con los datos obtenidos de autopsias, se sabe que entre el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años. (Murphy, 1999)

Cada vez hay más datos que apoyan que en el momento del diagnóstico, la mayoría de tumores prostáticos son multifocales y genéticamente heterogéneos. (Bastacky, 1995)

2.2 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la actualidad, el cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en el hombre. En EE.UU es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón y, en México, la tercera después del cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal.

La incidencia es variable en los distintos países. Es mayor en países occidentales desarrollados, que en países en vías de desarrollo. La incidencia en México, según estudios en el 2004 en el Instituto Nacional de Cancerología por Herrera y colaboradores es de 21 nuevos casos cada año por cada 100.000 varones. Más del 65% de los casos son diagnosticados en hombres mayores de 65 años, pero según una estimación realizada por el Registro de Neoplasias Malignas de México, un millón y medio de hombres con edades comprendidas entre 50 y 75 años constituyen un grupo de riesgo. La determinación en sangre del *Antígeno prostático específico (PSA)* en la analítica de rutina en hombres mayores de 50 años y la mayor sensibilización con el problema del cáncer prostático que hace que cada vez más hombres realicen revisiones urológicas periódicas, está aumentando el número de diagnósticos de cáncer prostático en fases precoces de su evolución.

Según las últimas estadísticas publicadas por la Sociedad Americana del Cáncer, el 85% de todos los tumores prostáticos se diagnostican en estadios precoces y la tasa de supervivencia es del 79% y 57% a 10 y 15 años respectivamente. (Cancer Facts & Figures, 2003)

2.3 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

No se conocen las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata; sí se conocen factores o situaciones que condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, tener antecedentes familiares de cáncer prostático, edad avanzada, vivir en culturas occidentales o pertenecer a la raza afro-americana son situaciones de riesgo para desarrollar un cáncer prostático. (Isaacs, 2002).

2.3.1 Edad

La edad es un factor claramente importante en la aparición de tumores prostáticos. Como ya se ha comentado previamente, la prevalencia del cáncer prostático, ya sea en su forma latente o detectada clínicamente, aumenta con la edad de forma más rápida que en cualquier otro tipo de cáncer. Menos de 1% de casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años (Isaacs, 2002).

Datos derivados de estudios de autopsia indican que entre el 30% y el 40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad (Scardino, 1992) y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años. (Murphy, 1999)

2.3.2 Hormonas

El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente. Estudios con animales han demostrado una alta incidencia de carcinomas inducidos por el tratamiento crónico con testosterona. Distintos estudios han demostrado esta dependencia, estableciendo una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y el desarrollo del cáncer prostático.(Barrett-Connor 1990). El mecanismo por el cual los andrógenos favorecen el desarrollo del cáncer de próstata parece encontrarse en la capacidad anabolizante, promoviendo la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis (Kyprianou, 1988).

También se ha observado una fuerte relación entre los niveles de IGF-I (*Insuline-like Growth Factor I*), que actuaría promoviendo la actividad mitógena de las células epiteliales prostáticas(Chan, 1998). En cambio, los niveles de IGF-II están inversamente relacionados con el desarrollo del cáncer de próstata. Se ha relacionado la existencia de una alta densidad ósea con la exposición mantenida a altos niveles de andrógenos, IGF-I y la ingesta de calcio. De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio de Framingham (Zhang 2002), parece que los hombres con aumento de densidad ósea pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un cáncer prostático.

2.3.3 Raza

Los hombres afro-americanos presentan tasas más altas de cáncer prostático. Se ha sugerido que diferencias hormonales podrían explicar este hecho. Los hombres afroamericanos

presentan unos niveles de testosterona en sangre un 13% más altos que los blancos (Ross, 1986). También se ha especulado que diferencias en la actividad 5-alfareductasa

podrían explicar diferencias raciales, particularmente la incidencia tan baja entre los hombres japoneses (Ross, 1992). Sin embargo, cuando se ha analizado el impacto de la raza en la supervivencia de hombres con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa que se han incluido en ensayos randomizados de la RTOG, no se ha podido evidenciar que la raza constituya un factor pronóstico independiente cuando se estratifican los pacientes en función del grupo de riesgo y el tratamiento realizado. (Roach, 2003).

2.3.4 Dieta

A partir de un estudio prospectivo poblacional con más de 900.000 adultos se ha podido establecer una asociación entre la obesidad y el riesgo de morir de cáncer, entre ellos, el cáncer prostático. (Calle, 2003). El exceso de grasa en la dieta favorecería los depósitos grasos corporales, desde los cuales el colesterol se transformaría en andrógenos circulantes de origen periférico, aumentando los niveles totales de hormonas sexuales y con ello el riesgo de cáncer prostático. La leptina es una hormona relacionada con la adiposidad que se encuentra a niveles más altos en las personas obesas que en las delgadas. Se ha sugerido que la leptina desempeña un papel en la angiogénesis. (Chang, 2001).

Algunos autores recomiendan un tipo de dieta como forma de prevención del cáncer prostático. Actualmente se desconoce cual es la mejor dieta, pero se ha sugerido un posible efecto protector de algunos alimentos. Este sería el caso del tomate, rico en licopeno, que actuaría reduciendo el daño oxidativo del ADN. (Chen, 2001; Giovannucci 2002). Parece que la ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático debido a su capacidad antioxidante. (Giovannucci, 1998).

2.3.5 Tabaco

La mayoría de estudios casos-controles no han conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático (Fincham, 1990). Sin embargo, algunos estudios prospectivos han encontrado una asociación significativa entre el tabaco y la muerte por cáncer de próstata, con un aumento del riesgo relativo de 1.5-2 (Hsing, 1991). En un estudio reciente realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observa una tendencia a presentar peor control bioquímico en los pacientes fumadores, sin poder llegar a alcanzar significación estadística. (Merrick, 2004).

2.3.6 Hipertrofia benigna de próstata

Existen varias razones para pensar que la HBP no es un proceso precursor de los carcinomas prostáticos. En primer lugar existen diferencias en cuanto a su ubicación dentro de la glándula prostática. Aproximadamente un 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos de la próstata (según el modelo anatómico de McNeal), y la mayoría de los tumores restantes se ubican a nivel periuretral en la llamada zona de transición. Curiosamente, la mayoría de áreas de hipertrofia benigna se originan en la zona transicional. En segundo lugar, el principal componente de la HBP es una proliferación estromal, a diferencia de la proliferación glandular que encontramos en los tumores prostáticos.

Aunque la HBP y el cáncer de próstata tienen en común una dependencia androgénica, no se ha podido demostrar una relación directa entre el desarrollo de la HBP y del cáncer de próstata. Es probable que la existencia de síntomas miccionales obstructivos y/o irritativos derivados de una HBP, conlleven una mayor vigilancia urológica y, por lo tanto, se diagnostiquen más cánceres prostáticos.

2.3.7 Infecciones prostáticas

El término prostatitis se utiliza en clínica para describir una serie de síntomas genitourinarios que a menudo no se correlacionan con una prostatitis a nivel histológico. A pesar de que no existen datos concluyentes, parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasia. Datos obtenidos de estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis puede estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata. (Dennis, 2002)

Se ha asociado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos con una reducción del cáncer prostático y/o el riesgo de diseminación (Leitzman, 2002). Este hecho apoyaría la implicación de la inflamación crónica en la carcinogénesis o bien, la capacidad que tienen algunos antiinflamatorios de modificar la expresión del receptor androgénico. También se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en aquellos pacientes con antecedentes de gonorrea o sífilis. (Hayes, 2000)

2.3.8 PIN (*Prostatic intraepithelial neoplasia*)

La neoplasia intraepitelial prostática (entidad conocida por las siglas en inglés PIN), se define como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal acinar de la próstata. Se caracteriza por un espectro de rasgos de atipia citológica que incluyen desde cambios mínimos casi indistinguibles hasta carcinoma. Esta proliferación intraductal-acinar está envuelta consistentemente por un estrato de células basales. En 1965 McNeal sugirió la posible naturaleza maligna de esta lesión y en 1985, conjuntamente con Bostwick, describieron los criterios diagnósticos para su reconocimiento.

Este proceso se divide en tres grados en función de la severidad de los cambios citoarquitecturales: estratificación celular, aumento del tamaño nuclear, cambio en el patrón cromatínico, pleomorfismo y aparición de nucleolo. Estos tres grados suelen agruparse básicamente en dos: PIN de bajo grado (incluye PIN 1 y PIN 2) PIN de alto grado que hace referencia a PIN 3.

En el PIN de bajo grado el núcleo de las células está aumentado variando en tamaño, tiene una cromatina normal o ligeramente aumentada y posee un nucleolo pequeño o poco visible. El PIN de alto grado se caracteriza por un núcleo grande de tamaño uniforme con aumento del contenido de cromatina, que se distribuye de forma irregular y un nucleolo prominente similar al de las células del carcinoma. La capa basal está intacta o raramente interrumpida en el PIN de bajo grado, pero puede estar frecuentemente interrumpida en las lesiones de alto grado. Estas características citológicas son prácticamente constantes, pero en función de la arquitectura celular se han descrito 4 patrones que frecuentemente coexisten: plano, nodular, micropapilar y cribiforme.

Muy probablemente, el PIN de alto grado es el precursor de algunas formas de carcinoma prostático, por este motivo algunos autores lo han considerado como un carcinoma “in situ”. Sin embargo, a diferencia de otros tumores en los que claramente se ha establecido la existencia de carcinoma “in situ” en la evolución a cáncer infiltrante, en el caso del cáncer prostático no se ha podido demostrar la aparición de carcinoma infiltrante en el mismo sitio que la lesión “in situ” precursora (no queda claro si en el momento de la biopsia ya existía carcinoma infiltrante) y, por otra parte, cuando aparece carcinoma infiltrante lo hace en la vecindad del PIN. Sólo en PIN de alto grado con patrón cribiforme cuando es muy extenso y/o irregular podría diagnosticarse como “carcinoma intraductal” (Epstein, 2002)

Existen datos contradictorios sobre la asociación de PIN de alto grado y cáncer prostático.

A favor:

- a. La incidencia y extensión del PIN de alto grado aumenta con la edad
- b. En las piezas con carcinoma prostático existe un aumento de frecuencia, severidad y extensión de PIN.
- c. Ambas lesiones son multifocales y comparten localizaciones similares dentro de la glándula prostática.
- d. Desde el punto de vista morfológico puede detectarse la transición de PIN a carcinoma.
- e. La proliferación celular y la apoptosis son mayores en el PIN de alto grado y el carcinoma que en el tejido prostático normal.
- f. El PIN de alto grado y el carcinoma son morfométricamente similares.
- g. El PIN de alto grado presenta un fenotipo y alteraciones genéticas similares.
- h. La membrana basal está interrumpida en el PIN de alto grado y ausente en el carcinoma.
- i. La neovascularización es mayor en el PIN de alto grado y en el carcinoma que en el tejido normal.

Existen datos en contra de la asociación de PIN de alto grado y carcinoma prostático:

1. 70% de próstatas con cáncer precoz no presentan PIN de alto grado en la pieza de prostatectomía.
2. En el caso de existir sólo están adyacentes en 1/3 de los casos.
3. Los tumores de la zona transicional raramente presentan PIN de alto grado.

Parece que el PIN de alto grado sería el precursor de muchos tumores periféricos de riesgo alto o intermedio. Las únicas formas de detección son la biopsia y la RTUP. El PIN no aumenta la concentración de PSA, no puede ser palpado por TR ni detectado por ecografía transrectal. En un 2-16.5% de las biopsias prostáticas por aguja se identifica PIN de alto grado. Aproximadamente un 50% de los hombres con PIN de alto grado en la biopsia, presentarán un carcinoma en subsiguientes biopsias realizadas dentro de los 2 primeros años de seguimiento. Por este motivo se recomienda un seguimiento cada 3-6 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año. Pero el identificar PIN en la próstata no es indicativo de la realización de un tratamiento radical (Montironi, 2000)

Previamente al estudio de PIN, se describieron unas lesiones atróficas potencialmente precursoras de cáncer prostático. Recientemente se han descrito unas lesiones atróficas, altamente proliferativas, que aparecen predominantemente en la zona periférica. A veces aparecen directamente con zonas PIN, a menudo se sitúan adyacentes a pequeños carcinomas y a veces presentan alteraciones genéticas similares a las detectadas en lesiones PIN de alto grado y en los adenocarcinomas (De Marzo, 2001). Estas áreas que se asocian a un componente inflamatorio y que muestran signos fenotípicos de daño oxidativo, se han denominado **atrofia inflamatoria proliferativa (PIA)**. Se ha sugerido que el componente inflamatorio derivado de un daño oxidativo podría ser la clave del mecanismo patogénico implicado en la carcinogénesis prostática, igual que se ha descrito en otros cánceres epiteliales como el gástrico y el hepático.

2.3.9 Actividad sexual y vasectomía

Algunos autores han asociado una mayor actividad sexual y su precocidad, enfermedades de transmisión sexual y el número de parejas a un aumento del riesgo de presentar cáncer prostático, sugiriendo la implicación de una infección viral en la patogénesis. Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno dependiente, posiblemente, los hombres con mayor actividad sexual presenten unos niveles más elevados de testosterona en sangre, que pudieran aumentar el riesgo de presentar un tumor prostático (Barrett- Connor, 1990; Ekman, 1997). Pero bin al contrario, un estudio prospectivo reciente que examina la asociación entre la frecuencia de eyaculaciones y el riesgo de presentar cáncer de próstata, demuestra una disminución del riesgo en aquellos pacientes con mayor actividad sexual. (Leitzmann, 2004)

No existe una evidencia directa de que los pacientes vasectomizados presenten mayor riesgo de presentar cáncer prostático. Esta relación ha estado estudiada por muchos autores. En un estudio retrospectivo a 13 años de 14.607 hombres vasectomizados se encontró un incremento del riesgo relativo de 1.56 ($p= 0.04$), aumentando este riesgo con el tiempo desde la vasectomía (Giovannucci, 1993). Los mismos autores, en un estudio prospectivo, demuestran un riesgo relativo de 1.85. En cambio otros autores no han podido demostrar la asociación entre vasectomía y cáncer prostático. (Hayes, 1993)

2.3.10 Factores exposicionales

Existe un gran número de trabajos que analizan la posible contribución de múltiples factores ambientales en el desarrollo del cáncer prostático. Sin embargo, no existe un nexo definitivo entre alguno de estos factores y la enfermedad. De todos ellos, quizás merece una mayor atención el cadmio. El cadmio es un antagonista del zinc, el cual es un elemento indispensable para la reparación del ADN alterado. La próstata es la glándula con las mayores concentraciones de zinc del organismo y dichas concentraciones disminuyen en el cáncer de próstata y en las prostatitis, respecto a las glándulas normales o con hiperplasia benigna. (Elgharry, 1990)

2.3.11 Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario (CPH)

El cáncer de próstata es uno de los tumores más heterogéneos en cuanto a histología y evolución clínica. Actualmente existen datos que sugieren que el comportamiento clínico del cáncer de próstata se asocia a unas diferencias en los patrones de expresión proteica detectables en el momento del diagnóstico (Singh, 2002). Existe un gran interés por determinar posibles factores genéticos que puedan explicar el origen, desarrollo, progresión y la refractariedad al tratamiento hormonal del cáncer de próstata. Estos estudios permitirán, quizá, identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y potenciales tratamientos (Isaacs, 2002).

En la siguiente tabla se muestran los genes asociados con cáncer de próstata. (Isaacs, 2002)

Tabla 1. Genes asociados con cáncer de próstata

Gen	Alteración	Estado	Localización
PTEN	Mutación somática	Inactivado/ <i>downregulated</i>	10q23
P53	Mutación somática	Inactivado	17p13
CTNNB1	Mutación somática	Activado	3p21
AR	Mutación somática	Especificidad alterada	Xq12
KLF6	Mutación somática	Inactivado (no confirmado todavía)	10p15
GSTP1	Expresión alterada	<i>Downregulated</i> en PIN Hipermetilado en cáncer	11q13
HPN,AMACR,TARP,FASN	Expresión alterada	<i>Upregulated</i>	5p12, 19q12, 7p14, 17q25
PDGFR, PIM1, fosfo-AKT, Fosfo-MAPK, c-myc	Expresión alterada	<i>Upregulated</i> en tumores de alto grado	5q31,6p21,14q32,22q11,8q24
AR, NFkB, SRC1 ERBB2, S100P, IGF1BP2	Expresión alterada	<i>Upregulated</i> en tumores avanzados y hormonorrefractarios	Xq12,4q23,2p23, 17q21,2q33
Kail, CDH1, MKK4	Expresión alterada	<i>Upregulated</i> en tumores de alto grado y M1	11p11,16q22, 17p11
ELAC2/HPC2, RNaseL	Mutación/variación germinal	Inactivado	17p11, 1q25
AR, CYPs, hOGG1	Mutación/variación germinal	?	Xq12, múltiple,3p26
CAPB, PCAP, HPC20	Todavía sin clonar	?	1p36,1q42,20q13

A partir del análisis de segregación de 691 hombres con cáncer de próstata localizado (Carter, 1992), se indicó que un 9% de cáncer prostático de estos pacientes estaba determinado por un alelo raro de alto riesgo y que 43% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 55 años. Se calculó que la penetrancia de ese alelo sería del 88% a los 85 años.

En 1996, se determinó la existencia de este alelo de alto riesgo en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25). A este locus de susceptibilidad mayor se le denominó HPC1 (*hereditary prostate cancer gene 1*) (Smith 1996).

Del mismo modo que en otros adenocarcinomas, las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales aparecen como cambios somáticos frecuentes en el cáncer prostático. Los cromosomas más frecuentemente afectados son el 8, 10, 13, 16 y 17. La pérdida del 8p aparece como un determinante precoz en el desarrollo del cáncer de próstata pues se ha podido observar de forma frecuente la presencia de LOH en lesiones intraepiteliales (PIN) y también se han observado lesiones del cromosoma 8 en áreas de PIA. Todavía no se han podido determinar unos genes específicos implicados en el desarrollo del cáncer de próstata, aunque los estudios de varios genes, incluyendo *NKX3.1* y *LZTS* son prometedores.

La hipermetilación de la región promotora de la glutatión transferasa determina una inhibición de la expresión de esta proteína.

La reducción de la actividad detoxificante de carcinógenos propio del enzima glutation-S-transferasa (GST) se ha relacionado con el origen del cáncer de próstata. Esta lesión puede observarse en aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de próstata y el 70% de los PIN de alto grado.

La inactivación de genes supresores de tumores como *p53*, *RBI*, *p16* y *PTEN* se encuentra con frecuencia en casos de cáncer prostático avanzado. También se han descrito otras alteraciones no mutacionales, particularmente de *PTEN*. La aparición precoz de mutaciones en estos genes indicaría un pronóstico desfavorable.

Las ganancias de Xq y 8q se asocian con progresión y pueden reflejar una selección de células que contienen copias extras de *AR* y *c-myc* respectivamente.

La activación de la vía de la catenina *wnt/β* parece tener importancia en un grupo de cáncer prostático en el que activaría o modificaría la acción de los andrógenos sobre la próstata. (Chesire, 2002)

En un importante número de tumores prostáticos primarios se ha descrito la inactivación por mutación y delección del gen *KLF6* en 10p15. (Narla 2001).

Se conoce poco de los mecanismos que conllevan a que un tumor hormonosensible pase a ser hormonorefractario. Parece que los mecanismos moleculares implicados en esta progresión a la hormonoindependencia incluyen una amplificación del gen *AR*, sobreexpresión de coactivadores esteroideos, mutaciones de *AR* que alteran la sensibilidad y/o especificidad del ligando (mecanismo más frecuente en pacientes con supresión androgénica durante un largo período) y una dependencia alterada a partir de factores de crecimiento y vías de señalización no androgénicas, por ejemplo, ErbB2 y NFκB (Chen 2002).

El **cáncer de próstata hereditario** (Carter, 1993) es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones:

- Agrupamiento de 3 o más parientes en un mismo grupo familiar.
- Existencia de cáncer de próstata en 3 generaciones consecutivas de la familia paterna o materna del afectado.
- Existencia de 2 parientes afectados con manifestación clínica precoz (55 años de edad o menos).

Entre un 5-10% de los hombres con cáncer de próstata tendrían un CPH. De los pacientes diagnosticados antes de los 55 años, más del 40% presentarían una susceptibilidad heredada. No se han podido demostrar diferencias en cuanto a grado de histológico y estadio entre los pacientes con CPH y los pacientes con cáncer de próstata esporádico. Si se analiza la supervivencia, la mayoría de estudios muestran resultados similares (Hanus 1999) (Bova, 1998) (Gronberg, 1998), aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH (Kupelian, 1997). La característica clínica más relevante es la edad en el momento del diagnóstico. Como promedio, el CPH se diagnostica 6-7 años antes que el cáncer de próstata esporádico; por este motivo, los pacientes con CPH tienen más años de vida potenciales y, por lo tanto, mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata. Así, por ejemplo, un estudio realizado en Suecia (Brat, 2002) muestra que un 50% de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata mueren de su enfermedad. Este porcentaje aumenta hasta el 75% cuando se trata de pacientes con CPH.

El análisis de familias con CPH permite realizar estudios de ligamiento genético y la clonación de algunos de los genes implicados en el origen del cáncer de próstata. La probable herencia poligénica, la contribución de los factores ambientales y la existencia de factores genéticos adicionales que modifican el riesgo de cáncer, dificultarán el análisis genético.

2.3.12 Quimioprevención

La prevención del cáncer puede llevarse a cabo incidiendo en tres niveles posibles:

1. Reducir la exposición a toxinas ambientales.
2. Modificar aquellas conductas que puedan suponer un riesgo.
3. La administración de algún agente farmacológico a los pacientes de riesgo.

Con los conocimientos actuales de la etiología y la historia natural del cáncer de próstata, parece que la quimioprevención sería la estrategia a seguir en la prevención de este tumor. Concretamente, el esfuerzo más importante en quimioprevención se ha centrado basándose en la regulación hormonal del epitelio prostático.

El finasteride, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, inhibe el paso de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, el andrógeno primario prostático. Los resultados obtenidos en el ensayo del *Prostate Cancer Prevention Trial* concluyen que el finasteride previene o retrasa el cáncer de próstata (Thompson, 2003). En este estudio, 18.82 hombres no mayores de 55 años de edad, con TR normal y PSA ≤ 3 ng/ml, fueron asignados de forma randomizada a tomar 5 mg/día de finasteride o placebo durante 7 años. Como resultado se obtuvo una disminución del 24.8 % en la prevalencia del cáncer de próstata con el finasteride. En el grupo que recibió quimioprevención se diagnosticaron más casos de cáncer prostático con Gleason ≥ 7 . La toxicidad sexual fue más común en el grupo con finasteride (disminución de la potencia sexual y la libido, así como trastornos en la eyaculación) y en el grupo placebo predominaban los síntomas miccionales secundarios a HBP.

2.4 ANATOMÍA

Según el primer modelo anatómico de Gil Vernet (1953), la próstata no es homogénea y se divide en 3 zonas glandulares según la desembocadura de sus conductos glandulares en la uretra: caudal, craneal e intermedia. Actualmente el modelo anatómico que hoy se acepta es el descrito por McNeal en 1968 en el que considera la uretra como punto de referencia. La uretra presenta una angulación de 35 grados aproximadamente en la mitad de ésta. Esta angulación divide la uretra en 2 porciones, proximal y distal, de unos 15 mm de longitud cada una, el verumontánum queda incluido en la uretra distal. En su modelo anatómico distingue 3 zonas glandulares en la próstata: periférica, central y de transición, y una zona no glandular o estroma fibromuscular anterior.

La zona periférica forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática, llegando por la parte anterior hasta fusionarse con el estroma fibromuscular anterior. Constituye un 70% del tejido glandular prostático.

La zona central forma la base de la glándula prostática y constituye aproximadamente el 25% del tejido glandular de la próstata. Las vesículas seminales y la ampolla de los

conductos deferentes penetran en la zona central por su parte cefálica, uniéndose en su interior para formar los conductos eyaculadores que recorrerán toda la zona central hasta desembocar en el verumontánum.

La zona de transición, antes de que se desarrolle la hipertrofia benigna, constituye aproximadamente el 5% del tejido glandular prostático y está formada por un lóbulo en cada lado de la uretra proximal.

El estroma fibromuscular anterior constituye aproximadamente el 33% del volumen total de la próstata. Es una zona no glandular que forma la superficie anterior de la próstata. En su porción cefálica se fusiona con las fibras musculares del cuello vesical, mientras que en su porción distal lo hace con las fibras del esfínter uretral externo.

La cápsula prostática es considerada como una condensación del estroma fibromuscular. Esta cápsula es inexistente a nivel del ápex, difícil de precisar en la base prostática e inseparable de la porción glandular de la próstata. El espesor de la cápsula varía entre 0.5-2 mm.

A la altura del ápex prostático, donde no existe cápsula, aparece un área anatómicamente más débil denominada área trapezoidal, cuyo límite anterior es la uretra membranosa, el posterior es la pared rectal, proximalmente, la zona periférica del ápex y distalmente el músculo rectouretral.

El cáncer de próstata se origina en el 70% de los casos en la zona periférica, entre el 15-20% en la zona transicional y entre el 5 y el 10% en la zona central. Es multicéntrico en aproximadamente el 70%.

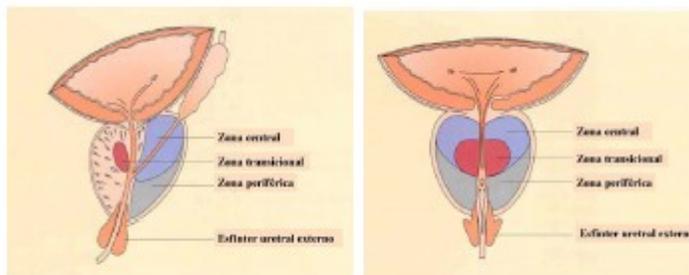


Figura 1. Anatomía de la glándula prostática (modelo McNeal)

La próstata está formada aproximadamente por 20 estructuras glandulares ramificadas distribuidas en una matriz de estroma fibromuscular. Las células de reciente formación se sitúan en los segmentos distales de las glándulas. En el segmento medio de las glándulas, las células epiteliales, más bajas y de disposición columnar, son las responsables de la secreción glandular. En la porción distal de los ductos, las células epiteliales están más aplanadas y muestran frecuentemente apoptosis

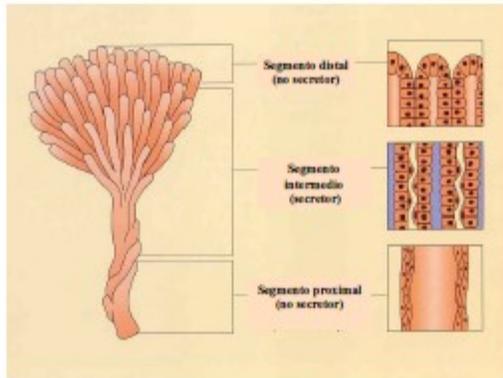


Figura 2. Estructuras glandulares de la próstata

La innervación de la próstata está íntimamente ligada a la innervación de la vejiga y de la uretra a partir de 3 vías nerviosas:

- a. La vía simpática a partir de las raíces espinales de D10-L1
- b. La vía parasimpática a partir de las raíces nerviosas sacras S2-4
- c. La innervación somática desde S2-4 a través de los nervios pudendos.

La principal innervación prostática llega por la vía simpática (adrenérgica), aunque la vía colinérgica (presumiblemente la vía parasimpática) y las vías no adrenérgicas no colinérgicas también están implicadas.

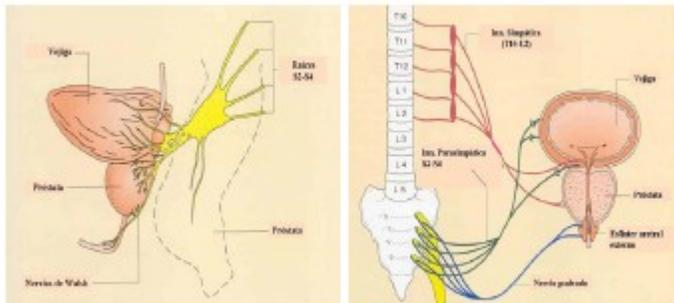


Figura 3. Innervación de la próstata

La principal función del epitelio prostático es la producción del líquido prostático constituido mayoritariamente por una glicoproteína (PSA), imprescindible para mantener el semen con el grado de viscosidad adecuado. Normalmente, sólo una mínima proporción del PSA total producido (aproximadamente un 0.1%) es absorbido a través de las células basales y pasa a la sangre periférica

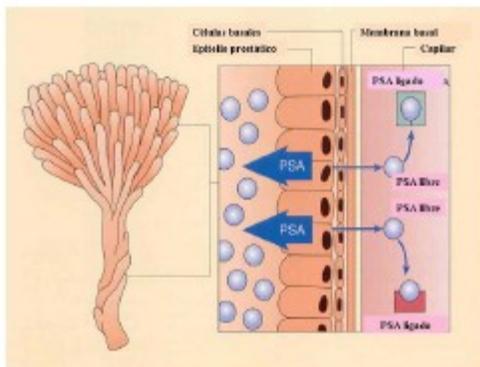


Figura 4. Vías de absorción del PSA

2.5 HISTOPATOLOGÍA

SISTEMA DE GRADACIÓN DE GLEASON

El sistema de gradación de Gleason se basa en el grado de diferenciación glandular y el patrón de crecimiento del tumor en relación con el estroma a pequeño aumento. Este sistema de gradación fue desarrollado por Gleason conjuntamente con el *Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group*

En el sistema de gradación de Gleason se valoran separadamente los dos patrones de crecimiento más frecuentes. Se considera el patrón primario aquel que representa el mayor porcentaje en la muestra y secundario al segundo más frecuente. Se asigna un valor a cada uno de ellos de 1 a 5 desde mejor a peor diferenciado. El grado total o Gleason combinado se expresa como la suma de los dos componentes, de forma que el grado más bajo sería 1+1 y el más alto 5+5.

Las características morfológicas de cada grado son las siguientes:

- **Grado 1:** glándulas uniformes, únicas y adosadas entre sí con muy escasa cantidad de estroma entre ellas

Grado 2: glándulas relativamente uniformes, únicas de disposición más laxa y con mayor cantidad de estroma entre ellas.

- **Grado 3:** se distinguen 3 formas microscópicas

3a: glándulas muy variables, de disposición irregular. El límite está mal definido.

3b: como el **3a** pero constituido por glándulas diminutas o pequeños grupos celulares.

3c: masas circunscritas de epitelio papilar o cribiforme.

- **Grado 4:** se distinguen 2 formas microscópicas

4a : masas infiltrantes de epitelio glandular fusionado

4b: como **4a** pero con células claras (hipernefroide).

- **Grado 5:** Se distinguen 2 formas microscópicas
5a: comedocarcinoma
5b: tumor anaplásico sólo con la mínima formación de glándulas o vacuolas como para poder establecer su carácter glandular.

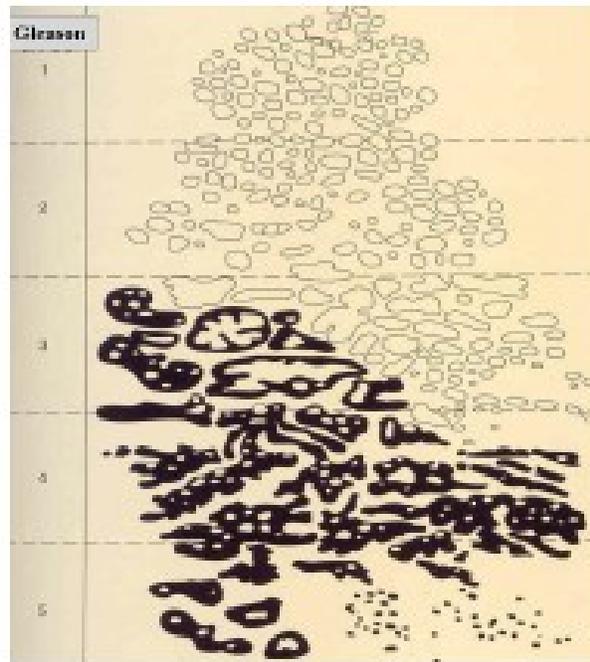


Figura 5. Sistema de gradación del Gleason

El grado de Gleason constituye uno de los factores pronóstico más importantes en el cáncer de próstata. La fiabilidad puede estar influenciada por (Ruijter, 2000):

1. La experiencia del patólogo.

La concordancia interobservador es alta cuando las muestras son valoradas por uropatólogos; alcanza hasta un 70% en el agrupamiento por grados: 2-4, 5-6,7 y 8-10. En el caso de patólogos generales esta concordancia disminuye y parece que existe una tendencia a asignar un grado Gleason menor al real (Allsbrook, 2001).

2. Tamaño de la muestra analizada.

El tamaño del cilindro, de la biopsia, el número de cilindros y el porcentaje de afectación del cilindro van a dificultar la determinación del grado Gleason.

3. Tratamientos previos a la biopsia.

La terapia hormonal produce unos cambios morfológicos en las glándulas del adenocarcinoma que pueden determinar un aumento en la gradación

2.6 CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Clasificación Whitmore-Jewett

- **Estadio A:** tumor no palpable, diagnosticado en el estudio histológico del tejido de adenomectomía o de una RTUP.
- **A1** : el tumor ocupa < 5% del tejido extirpado.
- **A2**: el tumor ocupa > 5% del tejido extirpado.
- **Estadio B:** tumor intracapsular palpable.
- **B1**: el tumor afecta un lóbulo prostático
- **B2**: el tumor afecta los dos lóbulos prostáticos
- **Estadio C:** tumor con afectación extracapsular.
- **C1**: afectación extracapsular unilateral
- **C2**: afectación extracapsular bilateral
- **Estadio D:** tumor con diseminación
- **D1** : diseminación ganglionar
- **D2** : diseminación a distancia

***Clasificación clínica TNM del adenocarcinoma de próstata (ICD-O C61)
UICC 1997***

Los procedimientos para valorar las categorías T, N y M son los siguientes:

- Categorías T: Exploración física, técnicas de imagen, endoscopia, biopsia y test bioquímicos.
- Categorías N: Exploración física y técnicas de imagen.
- Categorías M: Exploración física, técnicas de imagen, estudios esqueléticos, test bioquímicos

T –Tumor primario

T_x: no se puede evaluar el tumor primario

T₀: no existen signos de tumor primario.

T₁: Tumor no evidente clínicamente, no palpable no visible por técnicas de imagen.

T_{1a} : Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5%del tejido resecado.

T_{1b}: Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.

T_{1c}: Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo a consecuencia de un PSA elevado.

T₂ Tumor limitado a la próstata.

T_{2a}: Tumor que afecta a un lóbulo.

T_{2b}: Tumor que afecta a los dos lóbulos.

T₃ Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.

T_{3a}: Extensión extracapsular unilateral o bilateral.

T_{3b}: Tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es).

T₄ Tumor fijo que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

Notas: 1. Un tumor detectado en uno o ambos lóbulos mediante punción biopsia pero no palpable o visible por técnicas de imagen se clasifica como T_{1c}.

2. La invasión del vértice prostático o de la cápsula prostática (pero no más allá de la misma) no se clasifica como T₃, sino como T₂.

N-Ganglios linfáticos regionales

N_x : No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N₀ : No se demuestran metástasis ganglionares regionales.

N₁ : Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M-Metástasis a distancia

M_x: No se pueden evaluar las metástasis a distancia.

M₀: No hay metástasis a distancia

M₁: Metástasis a distancia.

M_{1a}: Ganglio(s) linfático(s) no regionales

M_{1b}: Hueso

M_{1c}: Otra(s) localización(es)

Nota: cuando hay más de una localización metastásica, se debería usar la categoría más avanzada.

2.7 DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Clínica

Los síntomas más frecuentes son los que hacen referencia a algún grado de alteración miccional. El crecimiento de la glándula prostática, ya sea benigno o maligno, ocasiona alteraciones miccionales secundarias a la obstrucción o infiltración del cuello vesical y del segmento uretral prostático. Este hecho origina unos síntomas dependientes del llenado y vaciado que tradicionalmente se conocía como síndrome prostático. Este término ha sido substituido en el ámbito de habla inglesa por el término LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) o STUI (*Síntomas del Tracto Urinario Inferior*). Otros pacientes pueden referir otra sintomatología como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 2. Primer síntoma del paciente con cáncer de próstata

<ul style="list-style-type: none">• Síntomas de vaciado (Obstructivos)<ul style="list-style-type: none">Chorro miccional finoRetardo en el inicio de la micciónPrensa abdominalChorro intermitenteVaciado vesical incompletoGoteo terminal• Síntomas de llenado (Irritativos)<ul style="list-style-type: none">PolaquiuriaNicturiaUrgencia miccionalIncontinencia urinariaDolor hipogástricoGoteo terminal• Disfunción eréctil• Hematuria• Síntomas de enfermedad diseminada<ul style="list-style-type: none">DolorSíndrome tóxico

Tacto rectal (TR)

El tacto rectal sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata. Está muy influenciado por la experiencia del clínico y nivel de sospecha. A esta prueba se le atribuye baja sensibilidad y alta especificidad, con un valor predictivo positivo de 6-39% cuando se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata.

Antígeno prostático específico (PSA)

El PSA es una glicoproteína producida exclusivamente por el tejido epitelial prostático, que se puede cuantificar fácilmente en suero. Debido a su alta sensibilidad se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata (Brawer, 1992).

A diferencia del TR y de la ecografía transrectal, el PSA constituye una prueba cuantitativa, reproducible, fácilmente tolerada y aceptada por el paciente, barata y con resultados independientes del observador. El rango de normalidad aceptado oscila entre 0 y 4 ng/ml. Sin embargo, el PSA es una prueba poco específica influenciada por la presencia de adenoma prostático (prevalencia del 25% en varones mayores de 50 años). En un 25-50% de los pacientes, la concentración de PSA es > 4 ng/ml (Ambruster, 1999) y hasta supera los 10 ng/ml en un 10% de los casos (Filella, 1996). El porcentaje de PSA libre en el cáncer de próstata es menor que en controles sanos o en varones con HBP y, parece, que la existencia de procesos infecciosos a nivel génitourinario o retenciones agudas de orina no modifican el valor de PSA libre a diferencia del PSA total.

En un porcentaje elevado de pacientes portadores de cáncer prostático coexiste HBP, originando un porcentaje de PSA libre similar al de pacientes sin cáncer.

La detección de PSA libre es especialmente interesante en pacientes con PSA entre 4-10 ng/ml. La selección del nivel de corte del porcentaje de PSA libre (ratio de PSAL/PSAT) más adecuado para indicar la realización de una biopsia prostática es controvertido. En la literatura se han propuesto diferentes porcentajes con especificidad y sensibilidad variables, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 3. Utilidad del porcentaje de PSA libre/total en el diagnóstico del cáncer de próstata. Niveles de corte utilizados para la indicación de una biopsia prostática

Autor	PSA (ng/ml)	% PSA libre	Sensibilidad	Especificidad
Ludrerer, 1995	4-10	20%	88%	50%
		25%	100%	31%
Mitrunen, 1995	1-20	21%	70%	73%
		25%	80%	64%
		31%	90%	40%
Oesterling, 1996	2-20	18%	80%	45%
		20%	87%	37%
Partin, 1996	4-10	17%	90%	46%
		20%	91%	28%
		25%	100%	14%
Reisigl, 1997	>2.5	18%	94%	63%
Catalana, 1997	2.6-4	27%	90%	82%
Filella, 1997	4-10	< 10%	47%	10%
		<15%	71%	34%
		<20%	94%	66%

(Tabla tomada y modificada de Filella et al, 2003)

La **densidad de PSA (DPSA)** corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático. Se ha sugerido como punto de corte el valor de 0.15 ng/ml/cc, indicándose la biopsia en pacientes con TR negativo y PSA entre 4-10 ng/ml que lo superan. Algunos autores han propuesto la densidad de PSA de la zona de transición (DPSA-ZT), debido a que esta es la zona donde se origina la hipertrofia benigna de próstata, asignando un punto de corte de 0.35 (Zlotta, 1997) Un estudio randomizado muestra que la utilización de la DPSAZT con un punto de corte de 0.17 sería equivalente a la utilización de la DPSA con un valor de corte de 0.1.

Otro parámetro propuesto ha sido la **velocidad de incremento PSA**, aceptándose como límite el aumento de 1 ng/ml/año.

Son necesarios más estudios prospectivos para poder aplicar estos 3 parámetros en la práctica clínica diaria.

Ecografía transrectal

La ecografía transrectal constituye un buen método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida múltiple aleatoria y de las zonas sospechosas (habitualmente son áreas hipoecoicas), pero no se recomienda como test de cribaje inicial. Se ha de tener en cuenta que un 30-57% de las lesiones hipoecoicas no son tumores. Se ha estimado que la ecografía transrectal presenta una sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata del 70-92%, una especificidad del 40-65% y un valor predictivo positivo (VPP) del 17-35%, lo que limita su utilidad para la detección precoz del cáncer de próstata.

2.8 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

2.8.1 Tacto rectal

La determinación del estadio clínico con este procedimiento es inexacta, pudiendo llevar a un infraestadaje en 30-60% de los casos si se utiliza como única forma de estadaje (Gerber, 1990).

3 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se han revisado 130 pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa con intención radical en el *Hospital General de México* en el período comprendido entre 2007-2012 con intención curativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital General de México,

La revisión y actualización exhaustiva de las historias clínicas de estos pacientes, la codificación de la información en una base de datos, sobre la que se han aplicado todas las comprobaciones posibles para la detección de errores y la realización depurada de los análisis estadísticos pertinentes nos permitirían estudiar en este grupo:

1. Subgrupos homogéneos definidos a partir de la estratificación gracias al elevado número de pacientes.
2. Los factores inherentes al paciente o al tratamiento con capacidad pronóstico de fallo bioquímico, progresión de la enfermedad, recidiva local, metástasis, muerte por cáncer de próstata y supervivencia global.
3. La correlación con la evolución clínica de la definición de fallo bioquímico propuesta por la Sociedad Americana de Radioterapia (ASTRO), actualmente aceptada como forma de valoración precoz de resultados.
4. La capacidad curativa de la radioterapia externa en el cáncer de próstata.
5. La toxicidad derivada de los tratamientos del cáncer de próstata con radioterapia y las variables asociadas a su aparición.

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 CONSIDERACIONES SOBRE LA RECOGIDA DE DATOS

Se han revisado 130 historias clínicas de pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa en el Servicio de Radioterapia del Hospital General de México, en el período comprendido entre 2007-2012

A partir de los datos recogidos en la base de datos, se ha realizado una estadística descriptiva e inferencial que nos ha permitido conocer los resultados en cuanto a control de la enfermedad y supervivencia, así como desarrollar estudios de asociación y correlación entre variables.

En el proceso de revisión clínica se han seguido los siguientes pasos:

1. Identificación de los pacientes a incluir

Para la selección del listado de pacientes a revisar se ha consultado el registro de tumores del Departamento de Oncología del HGM donde constaba la localización del tumor y el estadiaje según la valoración realizada durante la primera visita del Servicio. También se ha consultado base de datos de facturación de tratamientos de radioterapia

2. Diseño de la base de datos

Se ha utilizado el programa *access*. Más adelante se describen las diferentes variables recogidas.

3. Recogida de datos e introducción en la base de datos

Todos los datos se recogieron según un protocolo de codificación y por escrito. Posteriormente se procedió a la introducción de éstos en la base de datos.

4. Depuración y corrección de datos

Para reducir al máximo las posibilidades de error, se cotejaron y se verificaron los datos, realizando múltiples comprobaciones y depuraciones para detectar variables dependientes con datos imposibles. En todos los casos en los que aparecieron datos dudosos se procedió a la revisión de la historia clínica de nuevo.

5. Análisis de datos, comprobación, valoración e informe.

Todo el análisis de datos y su tratamiento estadístico se ha realizado en el Servicio de Epidemiología del *Hospital General De México*, con la ayuda del Dr. Alfonso Rojas Rivera, a quien he citado en los agradecimientos.

Después de revisar gran parte de las historias clínicas, observamos que en la mayoría de casos teníamos la información del grado de Gleason sumatorio y en pocas ocasiones los 2 componentes. Con el fin de no perder información se decidió recoger el Gleason sumatorio (de 2 a 10).

8. Fecha de PSA inicial

9. PSA inicial

En el caso de existir varios valores correspondientes a diferentes determinaciones obtenidas antes de la biopsia, hemos escogido el valor más alto.

10. PSA pre-radioterapia

Es el PSA previo al inicio de la irradiación, después de haber realizado tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia, o bien, alguna maniobra quirúrgica que haya podido hacer descender el PSA inicial.

11. Estadío quirúrgico

Estadío patológico en la pieza de prostatectomía

1. pT₂
2. pT_{3a}
3. pT_{3b}
4. pT₄

12. Gleason quirúrgico

Grado de Gleason en la pieza de prostatectomía (2-10)

13. Márgenes de resección positivos

1. 0
2. 1
3. >1

14. Orquiectomía

0. No
1. Sí

15. Fecha orquiectomía

16. Tratamiento con DES o estrógenos

0. No
1. Sí

17. Fecha inicio tratamiento con DES o estrógenos

18. Tratamiento con antiandrógenos

0. No
1. Sí

19. Fecha inicio del tratamiento con antiandrógenos

20. Tratamiento con análogos LH-RH

0. No
1. Sí

21. Fecha inicio del tratamiento con análogos LH-RH

22. Tiempo de tratamiento hormonal (meses)

23. Tratamiento con quimioterapia

0. No
1. Sí

24. Fecha de inicio de quimioterapia

25. RTUP previa

0. No

1. Sí

26. Fecha de RTUP

27. Cirugía previa

0. No

1. Prostatectomía

2. Prostatectomía+linfadenctomía

3. Linfadenectomía por laparotomía

4. Linfadenectomía laparoscópica

5. Adenomectomía

28. Fecha de cirugía

29. Motivo de la indicación de radioterapia

1. Iniciativa propia

2. Edad > 70 años

3. Cardiopatía

4. Neumopatía

5. Vasculopatía

6. Edad +EPOC

7. Enfermedad avanzada

8. Enfermedad residual

Dentro de *iniciativa propia* se han incluido aquellos pacientes que han escogido ellos mismos realizar radioterapia después de conocer las diferentes modalidades de tratamiento radical y, también, aquellos pacientes para los que otro especialista (oncólogo médico, urólogo...) ha considerado la radioterapia como primera opción de tratamiento sin que exista contraindicación para la realización de prostatectomía.

En nuestro medio, se considera una *edad de 70* años como edad límite para la valoración de prostatectomía, por lo que la edad puede ser un criterio de indicación de radioterapia.

Las opciones 3-6 hacen referencia a patología asociada que aumenta el riesgo quirúrgico y disminuye la esperanza de vida.

Enfermedad avanzada hace referencia a los estadios localmente avanzados, T3-T4 y/o afectación ganglionar y/o aquellos casos con valores de PSA y/o Gleason sugestivos de enfermedad no órganoconfinada.

Enfermedad residual hace referencia a aquellos casos en que después de una maniobra quirúrgica (RTU, adenomectomía o prostatectomía) persiste enfermedad local.

30. Fecha de inicio de la radioterapia

31. Fecha fin radioterapia

32. Energía utilizada

1 Co60

2. RX 18 MV

3. RX 6 MV

4. Co60+RX 18MV

33. Técnica de irradiación

1. Box + Box
2. Box + pendular
3. Box + AP-PA
4. AP-PA + Pendular
5. Box próstata
6. Pendular

En las opciones 1,2,3 y 4 el primer componente hace referencia a la técnica utilizada para la irradiación de la pelvis y el segundo componente a la técnica de sobredosis. Las opciones 5 y 6 corresponden a tratamientos exclusivos a nivel de la próstata

34. Fraccionamiento de la radioterapia

1. 1.8 Gy / sesión
2. 1.8 Gy + 2 Gy/sesión
3. 2 Gy /sesión

La opción 2 correspondería a un fraccionamiento de 1.8 Gy en pelvis y de 2 Gy para el tiempo de sobredosis.

35. Dosis pelvis (Gy)

36. Dosis próstata (Gy)

4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos se han procesado con el programa estadístico SPSS (V 11.5)

Estadística descriptiva

Para las variables cualitativas se ha facilitado el porcentaje y el número de casos; para las variables cuantitativas la media y la desviación típica.

Estadística inferencial

La asociación entre dos variables cualitativas y la comparación estadística de medias entre grupos se ha realizado construyendo las tablas de contingencia y aplicando el test de Chi-cuadrado. Siempre que se ha podido se ha realizado el test exacto de Fisher y en su defecto se ha dado la significación asintótica mediante la razón de verosimilitud. Para aquellas variables con carácter ordinal se ha realizado una aproximación por la prueba de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se ha utilizado la prueba de “t de Student”. En el caso de realizar la comparación entre más de dos grupos se ha realizado un análisis de la varianza (ANOVA). Para el cálculo de la Odds ratio y límites exactos de confianza del 95% se ha utilizado el programa *statcalc* del *epiinfo* versión 5. Para el cálculo de las supervivencias actuariales se ha utilizado el método de Kaplan-Meier y para la comparación de curvas el test de log-rank.

En aquellos casos que se ha considerado relevante, se han utilizado tests multivariantes. Para el estudio de variables cualitativas se han utilizado modelos loglineales;

para el estudio de variables cuantitativas el análisis de la varianza más complejos y cuando se han comparado supervivencias se han realizado estudios de riesgos proporcionales o regresión de Cox.

Para todos los análisis se ha definido como nivel de significación el 5% ($\alpha = 0.05$). En todos los casos se ha realizado una aproximación bilateral.

4.4 DESCRIPCIÓN DEL GRUPO ESTUDIADO

Todos los pacientes incluidos en el estudio son pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado confirmado mediante biopsia prostática. Los primeros pacientes tratados se estadiaron clínicamente de acuerdo con la clasificación de Jewet (comentada en la introducción). Posteriormente, a partir de 1997, la clasificación clínica utilizada en la práctica asistencial diaria fue la clasificación TNM de la UICC. En el momento de realizar el estudio estadístico y con el fin de disminuir el número de estratificaciones, se estadiaron todos los pacientes de forma retrospectiva siguiendo los criterios de la clasificación TNM de la UICC del año 1997.

La procedencia de los pacientes remitidos a nuestro Centro es variable estando implicados en el tratamiento varios especialistas: médico de familia o internista, urólogo, oncólogo médico y oncólogo radioterapeuta. Algunos pacientes llegan a nuestro Servicio después de haber realizado un tratamiento hormonal durante un tiempo variable, lo que no siempre nos permite realizar una óptima valoración inicial

del estadio. También el tipo y el tiempo de tratamiento sistémico ha ido variando a lo largo del tiempo, lo que nos ha obligado a realizar agrupaciones que facilitaran el estudio estadístico

Evolución de los tratamientos en el período que comprende el estudio

Debido a que el período de estudio es de 7 años, hemos asistido a una evolución y cambio de las técnicas de radioterapia desde la época inicial en que se irradiaba la pelvis con 2 campos paralelos y opuestos hasta los primeros 75 primeros pacientes en los que se introdujeron técnicas de planificación tridimensional en el estudio dosimétrico.

El tratamiento hormonal que se ha asociado a la radioterapia también ha variado a lo largo del tiempo. Desde la utilización de estrógenos en la época más inicial, pasando por la castración quirúrgica con orquiectomía y finalmente la castración química con análogos de la LH-RH y antiandrógenos.

En un corto período comprendido entre 1986-1988 se realizaron linfadenectomías obturatrices de estadiaje, procedimiento que posteriormente se abandonó por no aportar ningún beneficio.

4.5 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

4.5.1 Clasificación de los pacientes según el motivo de elección de radioterapia externa como tratamiento del cáncer de próstata

La mayoría de los pacientes que hemos tratado han llegado a nuestro Servicio después de haber sido valorados por el urólogo como no candidatos a realizar prostatectomía radical. En nuestra serie en sólo 16 pacientes (16.5%) se consideró la radioterapia como tratamiento de primera elección

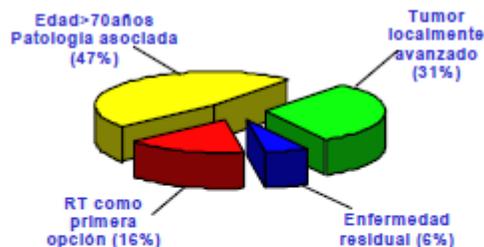


Figura 6. Distribución de los pacientes según el motivo de indicación del tratamiento con radioterapia

4.5.2 Edad

La edad media de los pacientes es de 68.6 años con una mediana de 66.71 años. Rango: 44-84 años

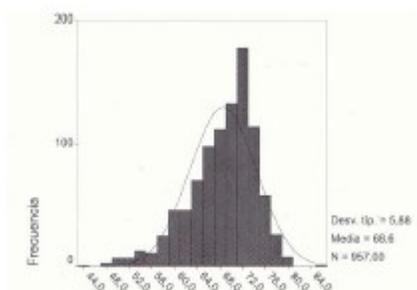


Figura 7. Histograma de frecuencias de edad del grupo estudiado

4.5.3 Clasificación de los pacientes según la extensión de la enfermedad

La serie estudiada no incluye ningún paciente con diseminación a distancia en el momento del diagnóstico; 24% de los pacientes son estadio T1, 45% estadio T2, 29% estadio T3, 1% estadio T4 y un 1% presentaban afectación ganglionar (N+).

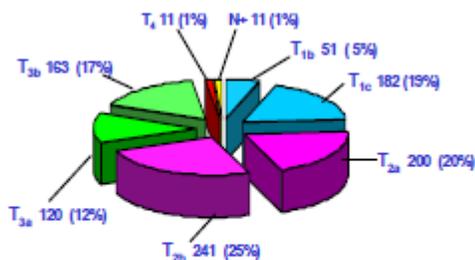


Figura 8. Clasificación de los pacientes según estadio (TNM 1997)

4.5.4 Distribución de los pacientes según grado Gleason combinado

En el estudio histopatológico constaba el grado de Gleason combinado en 101/130 pacientes. Predominan los tumores moderadamente diferenciados que se corresponden con un grado de Gleason de 5-7 y que representan un 60% (586 pacientes).

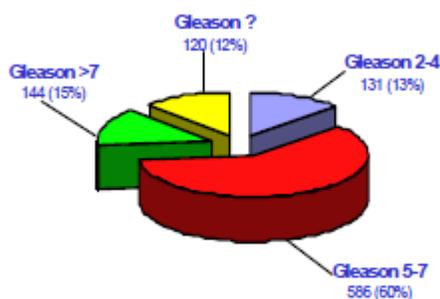


Figura 9. Distribución de los pacientes según el grado de Gleason combinado conocido en 861/981 pacientes.

4.6.2.2 Hormonoterapia

Un 92% de los pacientes (111/120) han recibido algún tipo de tratamiento hormonal, mayoritariamente análogos de LH-RH combinado con antiandrógenos, lo que se conoce como bloqueo androgénico máximo (BAM). Entre los años 1981-1988 el tratamiento hormonal que se asociaba a la radioterapia eran los estrógenos, concretamente el dietil-estil-bestrol (DES). Este tratamiento ocasionaba una toxicidad importante, principalmente episodios de trombosis y ginecomastia que en muchas ocasiones requería realizar irradiación de la glándula mamaria. Los pacientes llegaban desde el centro de procedencia en curso de tratamiento hormonal y por ello la duración del tratamiento hormonal es muy variable, oscilando entre 1 y 72 meses; el tiempo medio es de 9 meses y la mediana de 6 meses. Los diferentes análisis estadísticos se han realizado considerando 525 pacientes que realizaron hormonoterapia con análogos de LH-RH y/o antiandrógenos.

4.6.3. Características del tratamiento con radioterapia externa

4.6.3.1 Planificación del tratamiento con radioterapia

En 130 pacientes se ha realizado una planificación del tratamiento con una simulación convencional. En el momento de la simulación se procedía al sondaje vesical para la

instilación del medio de contraste intravesical y se introducía una sonda rectal para la administración de contraste baritado y marcaje del esfínter anal. Posteriormente se realizaban radiografías ortogonales, se procedía al tatuaje en la piel de unos puntos de referencia. Finalmente se dibujaba un contorno del paciente a nivel del plano medio, nivel en el que se procedía a realizar el estudio dosimétrico.

En la primera época se dibujaban sobre la radiografía unos campos de tratamiento considerados como estándar. Con el desarrollo de la tomografía computerizada y la generalización de su realización como parte del estudio de extensión (para todos los

tumores prostáticos) se procedía a la translación de los diámetros de la próstata en cada corte sobre la radiografía de simulación, teniendo en cuenta los factores de ampliación y puntos de referencia anatómicos y con la gran limitación de tratarse de una TC que se había realizado sin tener en cuenta la posición de tratamiento. Sobre la radiografía se dibujaba una protección y se prescribía la dosis teniendo en cuenta que el volumen definido quedara cubierto por la isodosis 95%.

Esta serie incluye los 75 (6.7%) primeros pacientes en los que se realizó la sobredosis en próstata con radioterapia conformada tridimensional .

4.6.3.2 Energía utilizada

Actualmente todos los pacientes realizan tratamiento exclusivo con RX 6-18 MV.

4.6.3.3 Campos de tratamiento

a) Campo pélvico

En 130 pacientes se realizó irradiación electiva de las cadenas ganglionares pélvicas. En la primera parte del período (entre los años 2007-2009) se trataba la pelvis con 2 campos paralelos opuestos AP-PA . Posteriormente se adoptó una técnica de 4 campos en cruz: 2 campos AP-PA y 2 campos laterales. El límite superior se situó a nivel del espacio intervertebral L5-S1 ó L4-L5 en los casos de mayor riesgo de afectación ganglionar y en los grupos de buen pronóstico a nivel de promontorio. El límite inferior se situó a nivel de tuberosidades isquiáticas. Lateralmente el campo de irradiación se extiende 1.5-2 cm por fuera de la pared pélvica. En el campo lateral, el límite anterior se situaba por delante de sínfisis púbica y posteriormente en el límite posterior de S2 con protección de pared posterior de recto y región anal.

RESULTADOS

El tiempo medio de seguimiento para todo el grupo fue de 4.39 años (mediana de 3.9 años, desviación típica: 2.46) con un mínimo de 0.15 años y un máximo de 7.31 años.

5.4 FALLO BIOQUÍMICO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

De acuerdo con la reunión de consenso de la *ASTRO se define el fallo bioquímico como el hallazgo de tres elevaciones consecutivas de PSA después del PSA nadir. Recomiendan que las determinaciones de PSA se realicen cada 4 meses durante los 2 primeros años y a partir de aquí cada 6 meses(ASTRO, 1997).*

En el presente estudio se ha considerado que un paciente presentaba fallo bioquímico si presentaba alguna de las siguientes situaciones:

- a. Cumplía la definición aceptada por la ASTRO.
 - b. Presentaba una elevación de PSA suficientemente grande como para considerar el fallo bioquímico sin esperar a presentar 3 elevaciones consecutivas.
 - c. El inicio de un tratamiento hormonal en algún momento del seguimiento sin haber presentado las dos premisas anteriores.
- Para poder calcular el fallo bioquímico se requirió conocer el PSA en el momento del diagnóstico y tener como mínimo 4 determinaciones de PSA sucesivas después de la finalización de la radioterapia.
- En nuestro estudio se ha podido analizar la incidencia de fallo bioquímico en 8/130 pacientes. De estos pacientes **180 (27%) han presentado fallo bioquímico.**

6 DISCUSIÓN

6.1 DEFENSA DEL MÉTODO.

6.1.1 Límites de validez de este estudio retrospectivo.

Los estudios de cohortes nos permiten medir la incidencia de una enfermedad, establecer la secuencia temporal de eventos de interés y valorar la asociación entre los posibles factores pronóstico de la enfermedad y de las consecuencias de las actuaciones terapéuticas. Dentro de los estudios de cohortes, los estudios retrospectivos tienen la ventaja de ser más rápidos y más baratos, pero se caracterizan por un menor control sobre la selección de los pacientes y menor calidad en la medida de las variables (Piedrola Gil, 2002).

En un estudio de observación, los investigadores son cronistas pasivos. La elección del tratamiento, estadiaje y los métodos de seguimiento no están controlados por ellos y son realizados sin considerar la validez de los posteriores intentos de comparación. Las asociaciones estadísticas resultantes de esos estudios podrían ser un débil argumento para deducir la causa entre las relaciones de los tratamientos administrados y los resultados observados (Simon, 1997), sino fueran acompañadas de estrictas limitaciones sobre su validez que me corresponde argumentar en este capítulo.

A pesar de dichas limitaciones, **defiendo la validez del presente estudio por las siguientes razones:**

- a) He incluido en el estudio **todos los pacientes** con cáncer de próstata localizado que han sido tratados con intención curativa en nuestro centro durante el período estudiado, sin exclusiones de ningún tipo que pudieran influenciar los resultados.
- b) Todas las historias clínicas fueron revisadas meticulosamente de forma homogénea, utilizando una **hoja de recogida de datos común**.
- c) Personalmente introduje toda la información en la **base de datos**, consultando de nuevo la historia clínica en caso de dudas o información incompleta.
- d) Con **ayuda de censores cotejé y verifiqué** los datos y realicé pruebas estadísticas para la detección de posibles errores hasta que llegué a la certeza de que la base de datos codificada coincide con cuanto consta en la historias clínicas

7 CONCLUSIONES

1. De las interrelaciones entre variables en el momento del diagnóstico

El *estadio, PSA, Gleason y la edad* son factores pronóstico de fallo bioquímico y progresión de la enfermedad, especialmente el estadio que se ha determinado como el factor pronóstico de diseminación precoz y muerte por cáncer de próstata más importante. Los tumores T3-T4 deben considerarse de alto riesgo independientemente del Gleason y el PSA.

2. De las intervenciones terapéuticas realizadas

La administración de **dosis de radioterapia ≥ 70 Gy** determina que un mayor número de pacientes alcance un PSA nadir < 1 ng/ml lo cual se asocia a un menor riesgo de fallo bioquímico, recidiva local, diseminación a distancia, progresión de la enfermedad y, en definitiva, de muerte por cáncer de próstata.

El tratamiento combinado con **hormonoterapia** ofrece mejores resultados en los pacientes con tumores localmente avanzados, aunque no se ha podido definir claramente el beneficio global de su asociación a la radioterapia.

3. Del uso del PSA como criterio de respuesta y evolución

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio del **PSA nadir** del grupo de pacientes que en el curso evolutivo después de radioterapia presentan progresión bioquímica y/o clínica y el del grupo libre de progresión

Un **PSA nadir ≥ 1 ng/ml** se asocia con mayor riesgo de progresión y muerte por cáncer de próstata.

Los pacientes que alcanzan un PSA nadir más rápidamente durante el primer año después de radioterapia exclusiva, presentan mayor riesgo de progresión que los pacientes en los que el PSA descendió lentamente.

El riesgo de **fallo bioquímico** aumenta a mayor edad, estadios localmente avanzados, mayor Gleason, mayor PSA, menor dosis administrada, y no alcanzar un PSA nadir < 1 ng/ml.

La definición de fallo bioquímico propuesta por ASTRO (tres elevaciones consecutivas de PSA a partir del PSA nadir) cumple la condición de ser una “forma precoz” de valorar los resultados y parece aplicable en pacientes que han realizado tratamiento **clínica**, recidiva local, diseminación a distancia y muerte por cáncer de próstata.

4. De la toxicidad por radioterapia

La utilización de cobaltoterapia y la irradiación pélvica se asocian significativamente con un aumento de la **toxicidad aguda**.

Los factores pronóstico independientes de **toxicidad crónica** son: la toxicidad aguda, la realización de una RTU y la irradiación pélvica electiva.

5. Del riesgo de diseminación

El estadio, Gleason, la edad, el PSA nadir < 1 ng/ml, la dosis, presentar fallo bioquímico y la recidiva local se asocian con un mayor riesgo de **metástasis**.

6. De las segundas neoplasias y causas de muerte

El cáncer de próstata fue la causa de muerte en el 50% de los casos. En el resto, la causa más frecuente de muerte fue otra neoplasia (48%).

No se ha podido demostrar un aumento de **tumores radioinducidos** dentro del campo

de tratamiento o en su proximidad.

7. De la radioterapia como tratamiento curativo del cáncer de próstata

La radioterapia externa es un tratamiento curativo del cáncer de próstata localizado (supervivencia libre de enfermedad bioquímica y/o clínica del 58% a los 5 años y 30% a los 10 años) con una toxicidad aceptable.

El conocimiento de los factores pronóstico y su utilización en la valoración individualizada de cada paciente, la implantación y desarrollo de las técnicas de RTC-3D, la escalada de dosis y la asociación racional de los tratamientos sistémicos permitirán mejorar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margins and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150:1845.
- Adolfsson J, Steineck G, Hedlund P. Deferred treatment of clinically localized low-grade prostate cancer. Actual 10-year and projected 15-year follow-up of the Karolinska series. *Urology* 1997;50:722-726.
- Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate specific antigens. *Cancer* 1993;71:2782-2790.
- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995;274:626-631.
- Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001, 32:74-80.
- Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologists. *Hum Pathol* 2001, 32:81-88.
- Ambruster DA. Prostate-specific antigen: Biochemistry, analytical methods and clinical application. *Clin Chem* 1999;391:181-195.
- Amendola M, Munuera F, Casillas J. Próstata, vesículas seminales. En: Pedrosa C, Casanova R. Diagnóstico por imagen. Tratado de radiología clínica. Volumen II. Madrid. McGraw-Hill Interamericana de España. S. A. U. 2000;1042-1071.
- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1041.
- American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Panel. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: Guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 1999;17:1155-1163.
- Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Preoperative androgen-deprivation therapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997;15:222-229.
- Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.

Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, et al. Primary surgical therapy for clinical T3 adenocarcinoma prostate. *Semin Urol Oncol* 1997;15:215-221.

Anderson PR, Hanlon AL, Movsas B, et al. Prostate cancer patients subsets showing improved bNED control with adjuvant androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1025-1030.

Andriole GL, Smith DS, Rao G, *et al.* Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1994;152:1858-1860.

Anscher MS, Clough R, Dodge R: Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: The first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:369–375.

Arcangeli G, Saracino B, Miheli A. Radiotherapy with or without androgen deprivation in the treatment of localized adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1998;21:1-5.

Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: Analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1307-1316.

Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh, et al. Impact of hormone therapy on post implant dosimetry and outcome following I-125 implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004;71:S20.

Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40:1674-1681.

Babaian RJ, Fritsche HA, Zhang Z et al. Evaluation of ProstateSure index in the detection of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1998; 51:132.

Babaian RJ, Kojima M, Saitoh M, et al. Detection of residual prostate cancer after external radiotherapy. Role of prostate specific antigen and transrectal ultrasonography. *Cancer* 1995;75:2153-2158.

Badalament RA, Miller MC, Peller PA, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate-specific antigen level. *J Urol* 1996;156:1375.

Bagshaw MA, Kaplan ID and Cox RC. Radiation therapy for localized disease. *Cancer* 1993;71:939-52.

Bahn DK, Lee F, Badalament R, et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-years outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60:3-11.

Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al. A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990; 50:169-173.